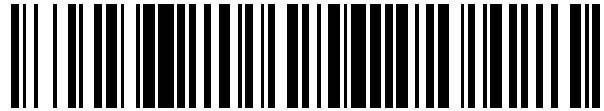


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 205**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/4525** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61P 21/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009 E 09768100 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2376484**

54 Título: **Derivados heteroácidos funcionales de oxidiazol**

30 Prioridad:

**18.12.2008 EP 08172177**  
**31.08.2009 US 238261 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.08.2015**

73 Titular/es:

**MERCK SERONO S.A. (100.0%)**  
**Centre Industriel**  
**1267 Coinsins, CH**

72 Inventor/es:

**MUZERELLE, MATHILDE;**  
**QUATTROPANI, ANNA;**  
**MONTAGNE, CYRIL y**  
**DORBAIS, JÉRÔME**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 543 205 T3**

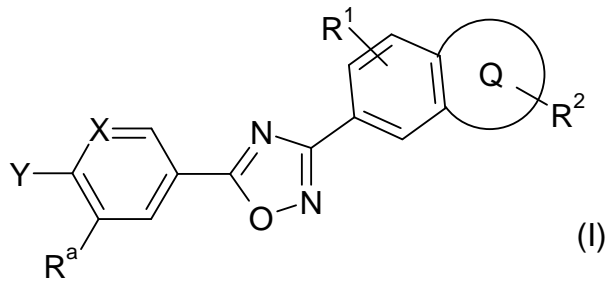
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

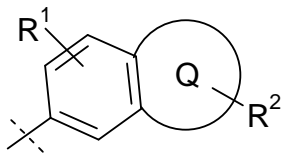
Derivados heteroácidos funcionales de oxidiazol

La presente invención se refiere a oxadiazoles, su uso como medicamentos y su uso para el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

5 En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):

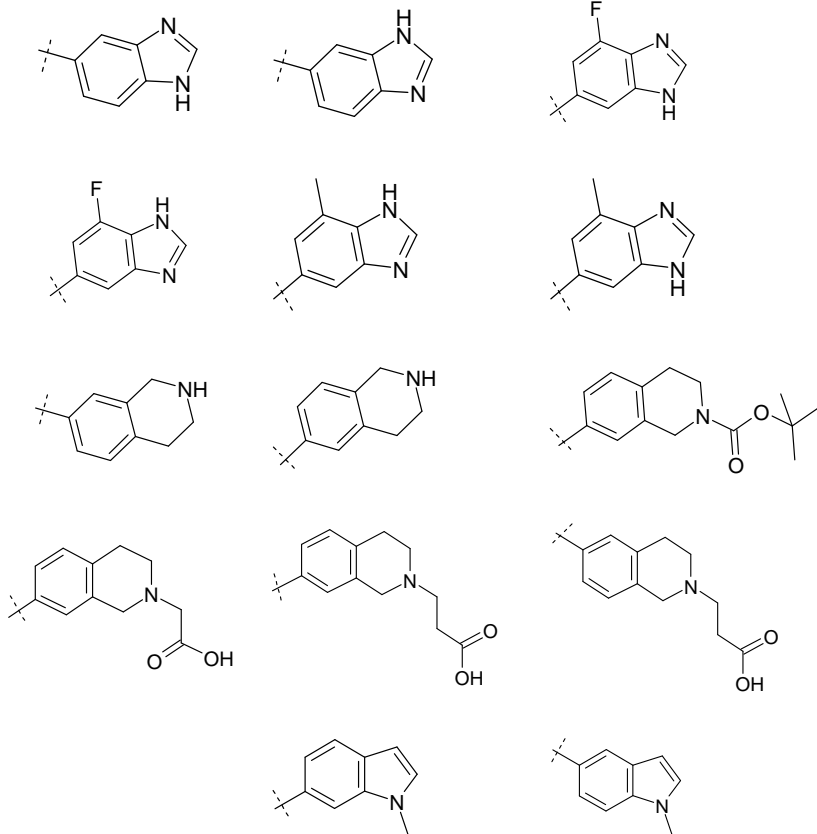


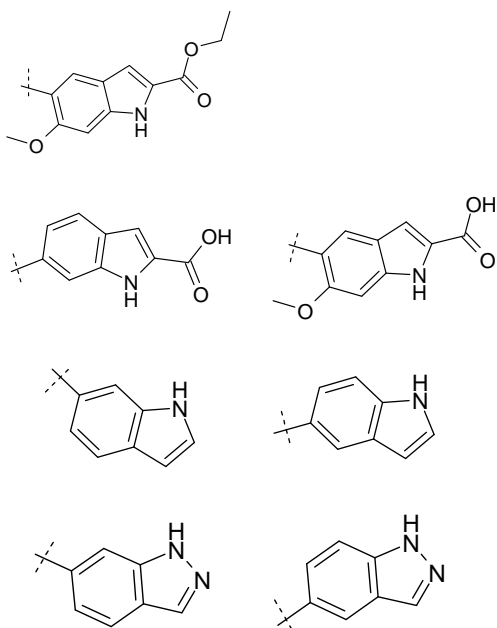
donde



el grupo

indica uno de los siguientes grupos:





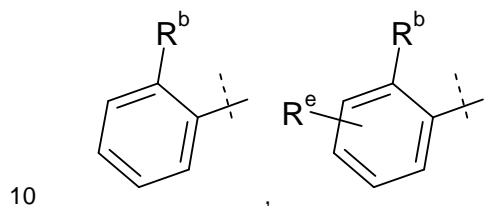
X indica -CH- o -N-,

Y indica Het o Ar;

5  $R^a$  es A, Hal,  $CF_3$ ,  $OR^3$ ,  $OCF_3$ ,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nOA$ ,  $(CH_2)_nOR^3$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $CH_2N(H)_{2-p}(A)_p$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^3)_2$ ,  $SO_2N(R^3)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^3SO_2A$ ,  $(CH_2)_nSO_2A$ ,  $(CH_2)_nN(SO_2A)_2$ ,  $NR^3CON(R^3)_2$ ,  $NR^3COA$  o  $NR^3SO_2N(R^3)_2$ ;

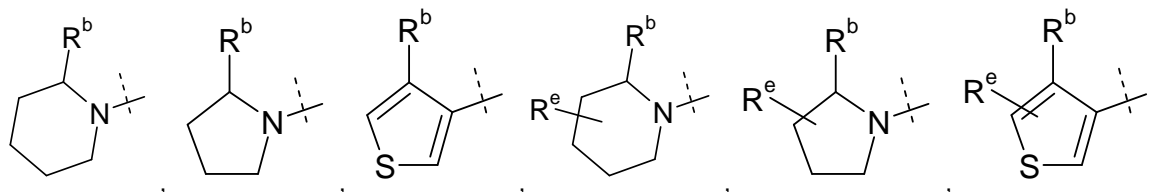
A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal,  $OR^3$ , CN,  $COOR^3$  o  $N(R^3)_2$  y donde uno o más grupos  $CH_2$  no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O,  $NR^3$  o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-;

Ar se selecciona a partir de los siguientes grupos:



donde  $R^b$  y  $R^e$  se seleccionan independientemente entre sí a partir de A, OA,  $OR^3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ;

Het indica uno de los siguientes grupos:



donde  $R^b$  y  $R^e$  indican independientemente entre sí A, OA,  $OR^3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ;

15 Hal es F, Cl, Br o I;

R<sup>3</sup> es H o A;  
 p es 0, 1 o 2;  
 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

5 y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de fórmula (I) y formulas relacionadas se unen preferiblemente a receptores de esfingosina 1-fosfato (S<sub>1</sub>P). S<sub>1</sub>P es un metabolito esfingolípido bioactivo secretado por las células hematopoyéticas y almacenado y liberado por plaquetas activadas. Actúa como agonista de una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se han identificado cinco receptores de esfingosina 1-fosfato (S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>, S<sub>1</sub>P<sub>2</sub>, S<sub>1</sub>P<sub>3</sub>, S<sub>1</sub>P<sub>4</sub> y S<sub>1</sub>P<sub>5</sub>, conocidos también como genes de diferenciación endotelial, que son Edg1, Edg5, Edg3, Edg6 y Edg8, respectivamente) que tienen una amplia distribución celular y tisular y están bien conservados en humanos y especies de roedores.

S<sub>1</sub>P participa en diversas funciones celulares, como supervivencia, proliferación y respuestas inmunológicas. Los compuestos de la presente invención actúan preferiblemente como agonistas del receptor S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>/Edg1 y, por consiguiente, tienen actividades inmunodepresoras a través de la modulación del tráfico de leucocitos, secuestro de linfocitos en tejidos linfoides secundarios e interferencia con las interacciones célula-célula necesarias para conseguir una respuesta inmunitaria eficaz. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a métodos de tratamiento o prevención.

FTY720 o fingolimod, un agonista no selectivo de S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>, ejerce una actividad inmunodepresora y muestra efectos terapéuticos en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante. Ya se han publicado numerosos artículos sobre este compuesto: Cyster JG *Annu Rev Immunol* 23:127-59, 2005, Rosen H *Nat Rev Immunol* 5:560-570, 2005, Rosen H *Trends Immunol* 28:102-107, 2007, Yopp AC *Clin Transplant* 20:788-795, 2006, Kappos L *N Engl J Med* 355:1124-1140, 2006, Massberg S *N Engl J Med* 355:1088-1089, 2006.

Asimismo, en los documentos EP 2003132 A1 y WO 2008/074821 A se describen derivados de oxadiazol como agonistas de S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>.

25 Los agentes inmunodepresores son además útiles en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis biliar, uveítis y otros trastornos como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampuloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, dermatitis atópica y asma. También son útiles como parte de regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> con propiedades farmacológicas y/u otras propiedades mejoradas.

35 De este modo, la presente invención comprende preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>/Edg1, que tienen especialmente selectividad por el receptor S<sub>1</sub>P<sub>3</sub>/Edg3. Un agonista selectivo del receptor S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>/Edg1 tiene ventajas sobre las actuales terapias y amplía el rango terapéutico de los secuestradores de linfocitos, permitiendo una mejor tolerabilidad con dosis superiores y mejorando, por tanto, la eficacia.

La invención además se refiere a la fabricación de un medicamento para la mejora de la función vascular, ya sea en monoterapia o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

40 También se describe el uso de compuestos según la fórmula (I) en combinación con agentes inmunomoduladores como fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunodepresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-deoxispergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; acetato de betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captoprilo; clorhidrato de clormetina; cladribina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetona de fluciclorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxicortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetona de fluciclorolona; flucicloronida; fluciclorolona; hexanoato de fluciclorolona; pivalato de fluciclorolona; fluorometolona; acetato de fluprednido; propionato de fluticasona;

clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolimús; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato acetónido de triamcinolona; benetonido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunodepresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, como MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 o CD58, o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo AcM o inhibidores de peso molecular bajo como antagonistas de la selectina y antagonistas de VLA-4. Una composición preferida es con ciclosporina A, FK506, rapamicina o 40-(2-hidroxi)etil-rapamicina y fingolimod.

La invención además se refiere a un kit o conjunto que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), preferiblemente en combinación con agentes inmunomoduladores. Alternativamente, el kit consta de envases independientes de:

a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas la proporciones y

b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

Los compuestos según la fórmula (I) y las fórmulas relacionadas se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares usados en el programa «ACD/NameBatch» de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00) Versión del producto: 7.10, desarrollado: 15 de septiembre de 2003.

Dependiendo de la naturaleza de X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. En el proceso ilustrado en los esquemas siguientes, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se define anteriormente en la descripción. Se pueden obtener de forma análoga compuestos de fórmula (I), donde X se define como O S.

En general, los compuestos heterocíclicos fusionados según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles. Si dichas materias primas no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos a continuación en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas.

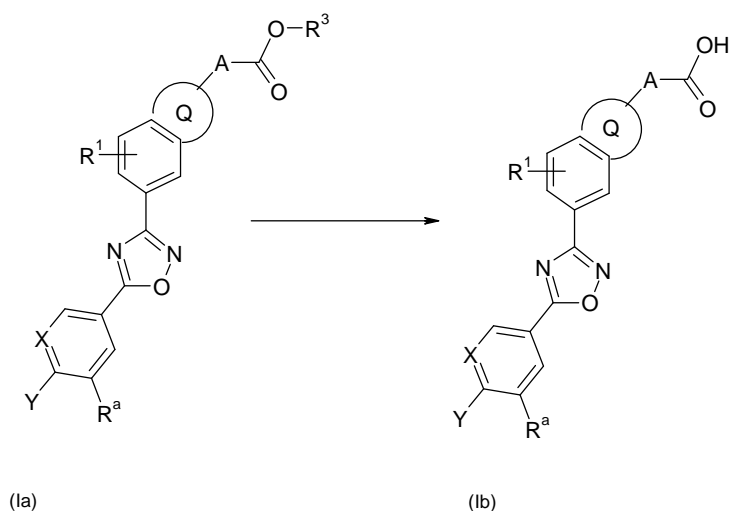
También es objeto de la invención el proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde X, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente, y como se describe en los esquemas 1 a 14.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

Ac (acetilo), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), AIBN (azobisisobutironitrilo), Boc (terc-butoxicarbonilo), sa (singlete ancho), Bu (butilo), cHex (ciclohexano), d (doblete), dba (dibencilidenacetona), DCM (diclorometano), DIEA (diisopropiletilamina), DMAP (1. 4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), dpf (1. 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), EDC (1. 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), Et (etilo), g (gramo), h (hora), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HPLC (cromatografía líquida de alto resolución), Hz (hercio), iPr (isopropilo), l (litro), CL (cromatografía líquida), GS (grupo saliente), m (metro), M (molar), m (multiplete), Me (metilo), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), ml (mililitro),  $\mu$ l (microlitro), mm (milímetro),  $\mu$ m (micrómetro), mmol (milimol), EM (espectrometría de masas), Ms (mesilo), NBS (N-bromosuccinimida), NMM (1. N-metilmorfolina), NMP (1. N-metilpirrolidona), RMN (resonancia magnética nuclear), Pd/C (paladio sobre carbón), GP (grupo protector), Ph (fenilo), Pt/C (platino sobre carbón), Pi (piridina), tR (tiempo de retención), TA (temperatura ambiente), s (singlete), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (1. tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), tBu (terc-butilo), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), UPLC (cromatografía líquida de ultra alta resolución), UV (ultravioleta),

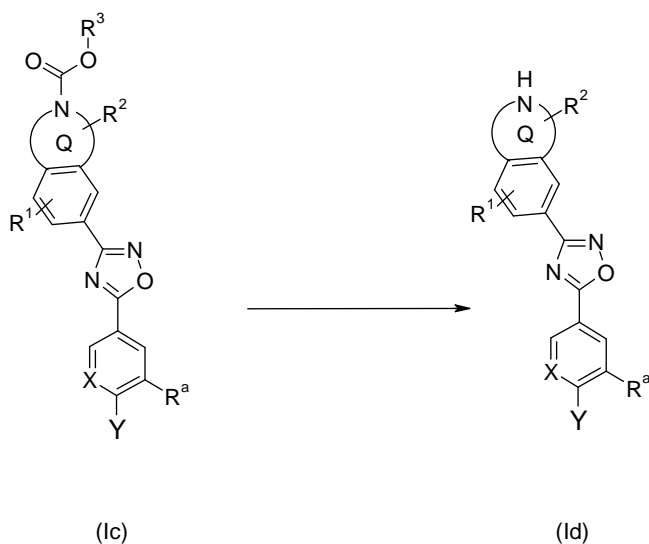
Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar a partir de la desprotección de compuestos de fórmulas (Ia) y (Ic) para dar compuestos de fórmula (Ib) y (Id), respectivamente, o mediante la formación del anillo de oxadiazol. Generalmente, los compuestos de fórmula (Ib), donde  $R^1$ ,  $R^a$ , X, Y, Q y A se definen como anteriormente, se pueden preparar mediante hidrólisis del éster de fórmula (Ia), donde  $R^1$ ,  $R^a$ , X, Y, Q y A son como se define anteriormente y  $R^3$  es más preferiblemente un grupo metilo o terc-butilo. La hidrólisis y la saponificación se pueden realizar usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, como un hidróxido de metal, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua, o mezclas de los mismos. La reacción se puede realizar usando un ácido, por ejemplo, HCl o TFA, en un solvente adecuado como DCM o un éter como dioxano o  $Et_2O$ , a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C, preferiblemente a TA, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 1).

Esquema 1



Alternativamente, los compuestos de fórmula (Id), donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$ , X, Y y Q se definen como anteriormente, se pueden obtener mediante la desprotección de un compuesto amina de fórmula (Ic) como se muestra en el esquema 2, donde X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$  y Q son como se define anteriormente y donde  $R^3$  es un grupo alquilo. Más preferiblemente  $R^3$  es un grupo metilo, etilo o terciobutilo. Se pueden utilizar condiciones bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede realizar una escisión ácida usando TFA o HCl en un solvente adecuado como DCM, dioxano,  $Et_2O$  o mezcla de los mismos. La transformación de (Ic) en (Id) se puede realizar a temperaturas de entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 100 °C. Preferiblemente, la temperatura está entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C, o TA, y la reacción se lleva a cabo durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 2).

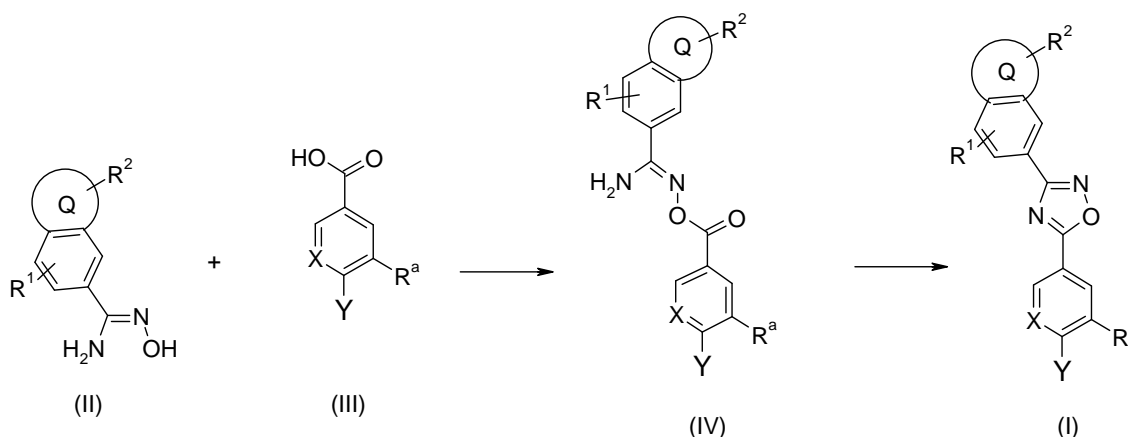
Esquema 2



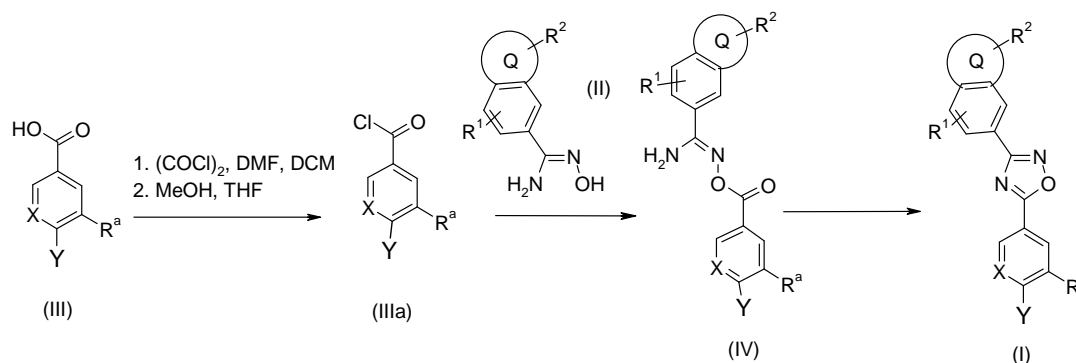
Los compuestos de fórmula (I), donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$ , X, Q e Y son como se define anteriormente, se pueden obtener en un protocolo de dos pasos como se describe en el esquema 3. El primer paso consiste en la conjugación de un ácido carboxílico de fórmula (III) donde X, Y y  $R^a$  son como se define anteriormente, con una amidoxima de fórmula (II), donde  $R^1$ ,  $R^2$  y Q son como se define anteriormente. Los protocolos generales para dicha conjugación se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Pueden usarse agentes de conjugación convencionales como, pero sin limitaciones, EDC, HATU, TBTU en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DCM, ACN, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de 0 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

- 10 Alternativamente, puede conjugarse un derivado de ácido carboxílico (p. ej., cloruro de acilo IIIa) con la amidoxima (II), usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en presencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 4). El segundo paso consiste en la ciclación y deshidratación de las amidoximas O-sustituidas (IV) para formar oxadiazol (I). A continuación, en los ejemplos se proporcionan las condiciones, usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar oxadiazol, como ciclodeshidratación a una temperatura que se eleva de TA a aproximadamente 150 °C, típicamente a 150 °C, usando posiblemente un horno microondas, durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 24 horas, preferiblemente durante 30 minutos, en un solvente o mezcla de solventes adecuada como ACN, THF, piridina, DMF, tolueno en presencia o ausencia de una base como DIEA, TEA, o fluoruro de tetrabutilamonio.

Esquema 3



Esquema 4



- 25 El método para preparar los compuestos de fórmula (I) seleccionados a continuación:

5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol

5-[3-(1H-bencimidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo

5-{5-[5-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol

- 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol
- 1-{4-[3-(1H-bencimidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2'-metilbifenil-2-il}-N,N-dimetilmetanoamina
- 5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol
- 7-fluoro-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol
- 5 7-metil-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol
- 7-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol
- 6-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- N-{2-(2-metilpiperidin-1-il)-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}metanosulfonamida
- 2-(2-metilpiperidin-1-il)-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo
- 10 7-{5-[5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo
- 7-{5-[5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- 7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
- ácido [7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético
- 15 5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-metil-1H-indol
- ácido {5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol-1-il}acético
- 1-metil-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol
- 6-metoxi-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-2-carboxilato de etilo
- ácido 6-metoxi-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-2-carboxílico
- 20 N-[5-[3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metanosulfonamida
- 5-[3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo
- 5-{5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol
- 5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol
- 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-7-metil-1H-bencimidazol
- 25 5-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol
- 5-{5-[4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol
- 5-{5-[4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol
- ácido [7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético
- ácido 3-[7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico
- 30 ácido 6-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-2-carboxílico
- ácido 3-[7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico



ácido [7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético

ácido 3-[7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico

ácido [7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético

5 ácido 3-[7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico

ácido [7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético

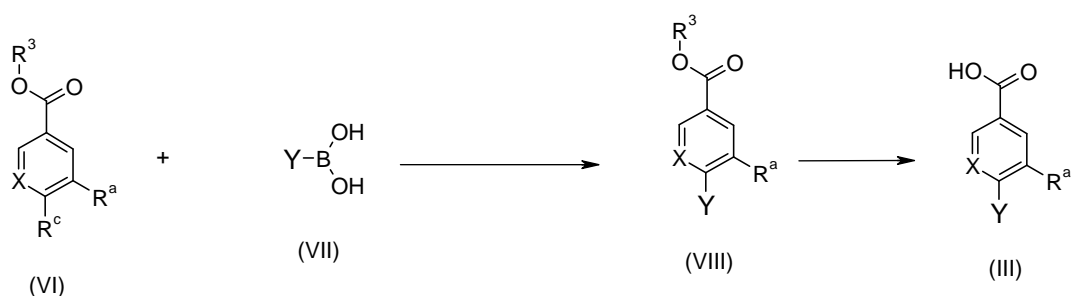
ácido 3-[7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico

ácido 3-{6-[5-(2-metoximetil-2'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propiónico

se describe más en particular en los ejemplos.

10 Los compuestos de fórmula (III), donde  $R^a$ , Y y X se definen como anteriormente, están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales, como se describe a continuación en los ejemplos, por ejemplo mediante reacción de conjugación catalizada por metal o sustitución nucleofílica aromática en el correspondiente ácido benzoico halogenado, benzoato de alquilo. Alternativamente, los compuestos de fórmula (III), donde  $R^a$ , Y y X se definen como anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción cruzada de conjugación catalizada por metal seguida de hidrólisis del éster (VIII) resultante, como se muestra en el esquema 5 más adelante. Más en particular, pueden obtenerse mediante reacción de conjugación de Suzuki-Miyaura entre un compuesto de fórmula (VI), donde X,  $R^a$  y  $R^3$  son como se define anteriormente y donde  $R^c$  es un grupo saliente, y un ácido borónico (VII) donde Y es como se define anteriormente, o un derivado éster como se muestra en el esquema 5 (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; Takahiro I. y Toshiaki M., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3573-3577). Preferiblemente  $R^c$  puede ser Br, I o un éster sulfonato como triflato. En un procedimiento típico, los compuestos de fórmula (VI) y el ácido borónico (VII) o su éster se calientan a diversas temperaturas, por ejemplo, a temperaturas de 20 °C a 200 °C, mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas en presencia de una base como, pero sin limitaciones, una sal carbonato, por ejemplo,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio, como  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $Pd(OAc)_2$ , con la posible adición de ligandos fosfina como  $PPh_3$ , S-Phos, X-Phos en un solvente o mezcla de solventes apropiado como THF, tolueno, dioxano, MeOH, ACN, DMF o agua. Pueden usarse todas las diferentes combinaciones descritas anteriormente. El éster resultante (VIII) puede hidrolizarse a continuación usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como, pero sin limitaciones, el uso de un hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h, para obtener los compuestos de fórmula (III).

Esquema 5



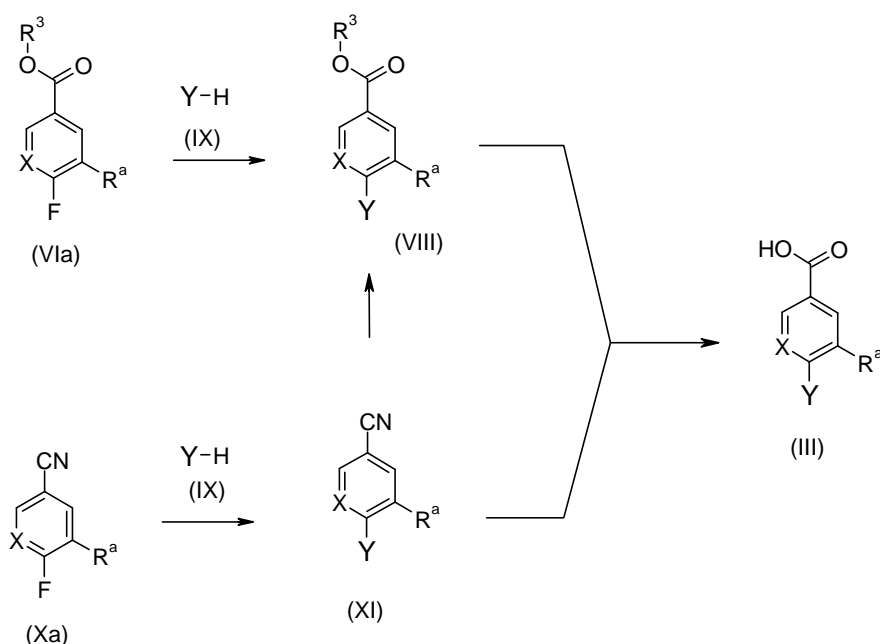
35 Una ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula (III), donde  $R^a$ , Y y X se definen como anteriormente, puede ser la adición de un compuesto amino Y-H de fórmula (IX), donde Y es Het o Cic que contiene al menos un grupo NH, a un compuesto de fórmula (VIa) donde  $R^a$ ,  $R^3$  y X son como se define anteriormente, según se describe en el esquema 6, con presencia opcional de una base adecuada, como TEA, DIEA, NMM en un solvente como THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una a 24 h. También puede usarse puro, como solvente, un compuesto amino Y-H de fórmula (IX) donde Y es Het o Cic que contiene al menos un grupo NH.

40 El éster de fórmula (VIII) puede hidrolizarse en compuestos de fórmula (III) en las condiciones descritas anteriormente y en los ejemplos que aparecen a continuación. Alternativamente, un compuesto amino de fórmula (IX) donde Y es Het o Cic que contiene al menos un grupo NH, puede añadirse a un compuesto de fórmula (Xa) en

condiciones similares a las descritas anteriormente y en los ejemplos que aparecen a continuación. El compuesto resultante de fórmula (XI) puede hidrolizarse en el ácido correspondiente (III), usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como, pero sin limitaciones, el uso de una base, por ejemplo, NaOH, KOH en un solvente adecuado como, pero sin limitaciones, metanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a 78 °C, durante de 5 h a 24 h. Alternativamente, un compuesto de fórmula (XI) puede transformarse en el éster correspondiente (VIII), usando condiciones bien conocidos por los expertos en la materia como, pero sin limitaciones, el uso de un ácido, por ejemplo, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en un solvente adecuado como, pero sin limitaciones, metanol o etanol o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a 80 °C, durante de 1 h a 48 h.

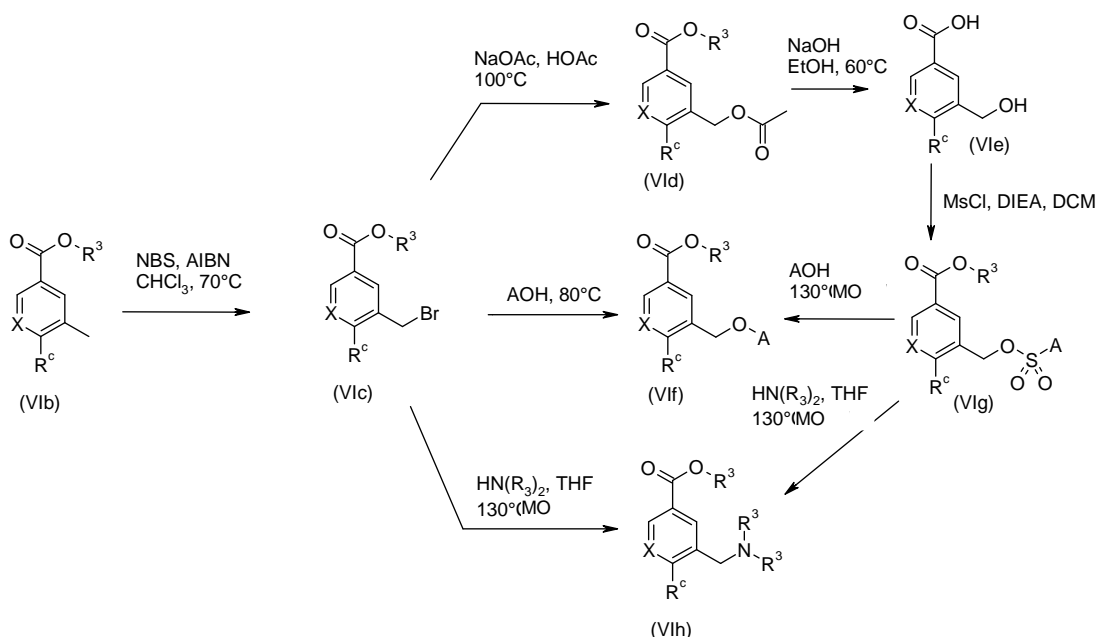
Los heterociclos aromáticos participan preferiblemente en la ruta descrita en el esquema 5. Las aminas no aromáticas participan preferiblemente en la ruta descrita en el esquema 6.

Esquema 6



Los compuestos de fórmulas (VIa) a (VIi) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales, como se describen en los ejemplos de este documento. Típicamente, cuando R<sup>c</sup> es F, Cl, Br, I o un éster sulfonato como triflato y R<sup>3</sup> es como se define anteriormente, los compuestos de fórmulas (VIc), (VIe) y (VIh) pueden prepararse mediante brominación del correspondiente derivado toluilo (VIb) seguida de una reacción S<sub>N</sub>2 en el derivado bromuro (VIc) con un grupo adecuado como, pero no exclusivamente, una sal acetato, como NaOAc en HOAc, una sal alcoholato, por ejemplo, NaOA en el correspondiente alcohol, THF o DMF, un alcohol, por ejemplo, HOA, que puede usarse como solvente, una amina, por ejemplo HN(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> o una sal de tiolato, por ejemplo, NaSA, en un solvente adecuado, como THF, MeCN, DMF, a una temperatura que oscila de TA a 130 °C, con el uso posible del microondas (M.O.) (véase el esquema 7). La hidrólisis del grupo acetato en los compuestos de fórmula (VIc), usando condiciones bien conocidas para los expertos en la materia como, pero sin limitaciones, hidróxido sódico en EtOH a 60 °C, proporcionó compuesto de fórmula (VIe). Los compuestos de fórmula (VIe) pueden transformarse en el correspondiente sulfonato de alquilo (VIg) que puede usarse como materia prima para reacciones S<sub>N</sub>2 de forma similar a (VIc), como se muestra en el esquema 7.

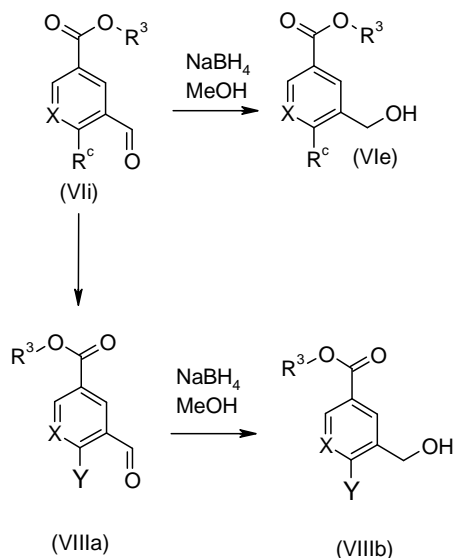
Esquema 7



Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIe) pueden prepararse mediante la reducción del aldehído de fórmula (VIi) con un agente reductor adecuado como, pero sin limitaciones,  $\text{NaBH}_4$  a una temperatura que se eleva de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ , preferiblemente a TA, durante de 1 h a 24 h. La transformación de compuestos de fórmula (VIi) mediante reacción de conjugación cruzada catalizada por metal o reacción con  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  puede realizarse en primer lugar para obtener los compuestos de fórmula (VIIIa). A continuación, la reducción de los compuestos de fórmula (VIIIa) mediante un agente reductor adecuado como, pero sin limitaciones,  $\text{NaBH}_4$  proporciona el correspondiente alcohol de fórmula (VIIIb), como se describe en el esquema 8.

5

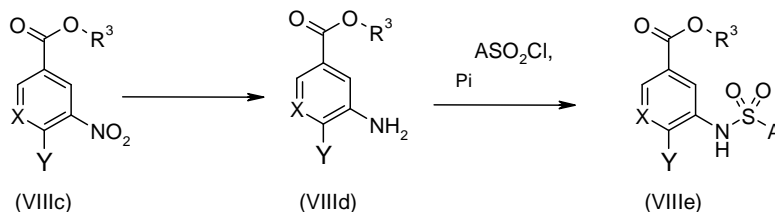
Esquema 8



Los compuestos de fórmula (VIIIe) donde  $\text{R}^3$  es  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ , donde  $n = 0$  y A es como se define anteriormente, y  $\text{R}^3$ , Y y X se definen como anteriormente, pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula (VIIIc), como se describe en el esquema 9. Tras la reducción del grupo nitro, la amina resultante (VIIId) puede transformarse en una sulfonamida (VIIIe) con la adición de  $\text{ASO}_2\text{Cl}$ , donde A es como se define anteriormente, en presencia de una base como, pero sin limitaciones, TEA, DIEA, NMM, piridina (Pi), en un solvente o mezcla de solventes como DCM, DMF, piridina a una temperatura que se eleva de aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $50^\circ\text{C}$ , durante de 1 h a 48 h.

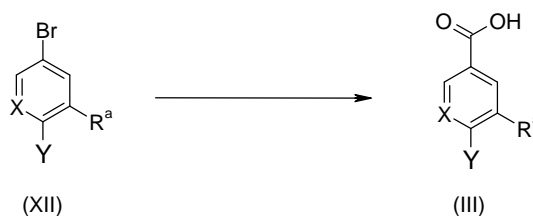
15

Esquema 9



5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (III), donde  $R^a$ , Y y X se definen como anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XII) en un proceso de dos pasos. El primer paso es un intercambio de metal halógeno con típicamente, pero no exclusivamente, una sal de alquilo de litio como  $n\text{BuLi}$  o  $t\text{BuLi}$ . Esta etapa se realiza en un solvente adecuado como, pero sin limitaciones,  $\text{Et}_2\text{O}$  o THF a temperaturas comprendidas entre  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y  $-100\text{ }^\circ\text{C}$ , típicamente  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . El segundo paso consiste en la adición de  $\text{CO}_2$ , en estado gaseoso o sólido, como electrófilo, como se describe en el esquema 10.

Esquema 10



10

El método para preparar los compuestos de fórmula (III) seleccionados a continuación:

ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoico

ácido 3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

ácido 5-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)nicotínico

15 ácido 2-(metoximetil)-2'-metil bifeníl-4-carboxílico

ácido 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifeníl-4-carboxílico

ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonyl)amino]benzoico

ácido 5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)nicotínico

20 ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifeníl-4-carboxílico

ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico

ácido 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoico

ácido 4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)benzoico

ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifeníl-4-carboxílico

25 ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifeníl-4-carboxílico

ácido 4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico

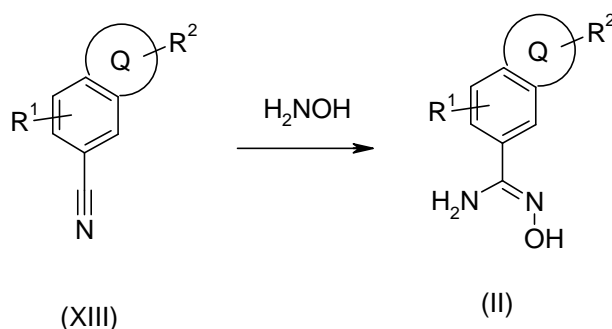
ácido 4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (II), donde  $R^1$ ,  $R^2$  y Q se definen como anteriormente, pueden prepararse según el esquema 11 mediante la adición de hidroxilamina al correspondiente compuesto de fórmula (XIII) en un solvente o mezcla de solventes, como EtOH, agua, a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

5

Esquema 11



El método para preparar los compuestos de fórmula (II) seleccionados a continuación:

N'-hidroxi-1H-bencimidazol-5-carboximidamida

10 7-fluoro-N'-hidroxi-1H-bencimidazol-5-carboximidamida

N'-hidroxi-7-metil-1H-bencimidazol-5-carboximidamida

7-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

[7-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo

N'-hidroxi-1-metil-1H-indol-5-carboximidamida

15 {5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1H-indol-1-il}acetato de terc-butilo

5-[amino(hidroxiimino)metil]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

N'-hidroxi-1H-indol-5-carboximidamida

N'-hidroxi-1H-indazol-5-carboximidamida

3-[7-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo

20 ácido 6-[amino(hidroxiimino)metil]-1H-indol-2-carboxílico

se describe más en particular en los ejemplos.

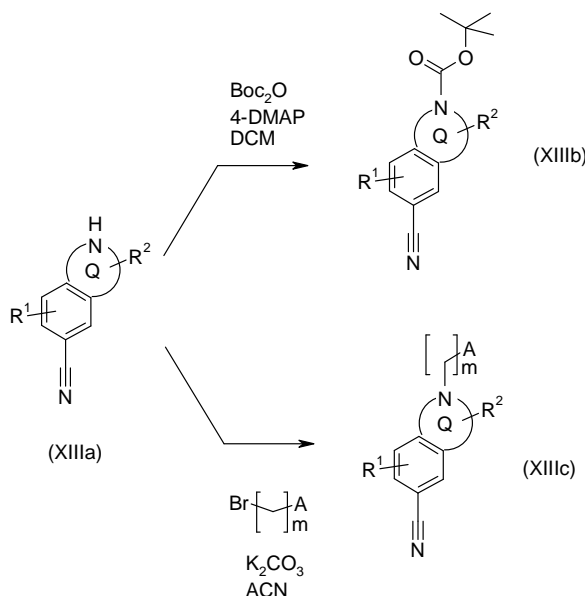
Alternativamente, una amina de fórmula (XIIIa) donde  $R^1$ ,  $R^2$  y Q son como se define anteriormente puede transformarse en compuestos de fórmula (XIIIb) mediante la adición de un grupo protector, usando condiciones conocidas por el experto en la materia como se describe a continuación en el esquema 12 y en los ejemplos.

25 Típicamente, la protección del grupo amino con GS-GP, donde GS es un grupo saliente como, pero no exclusivamente, Br, I, OMs, y GP es un grupo protector como, pero sin limitaciones, Boc, Fmoc, Cbz, se realiza en un solvente como THF o DCM en presencia de una base como DMAP, DIEA, TEA,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , a una temperatura que oscila de TA a aproximadamente 100 °C durante 1 a 24 horas.

30 Alternativamente, una amina de fórmula (XIIIa) puede transformarse en compuestos de fórmula (XIIIc) mediante una reacción de N-alkilación, usando condiciones conocidas por el experto en la materia y como se describe a continuación en el esquema 12 y en los ejemplos. Típicamente, la N-alkilación con  $\text{GS}-(\text{CH}_2)_m\text{A}$ , donde A es como se define anteriormente y donde GS es un grupo saliente como, pero no exclusivamente, Br, I, OMs, se realiza en

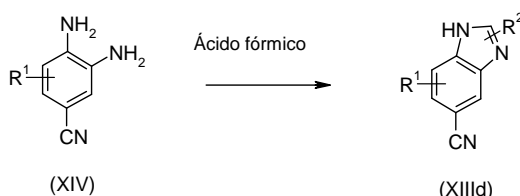
un solvente como THF o DMF, en presencia de una base como DIEA, TEA,  $K_2CO_3$  o  $Cs_2CO_3$ , a una temperatura que oscila de TA a aproximadamente 100 °C.

Esquema 12



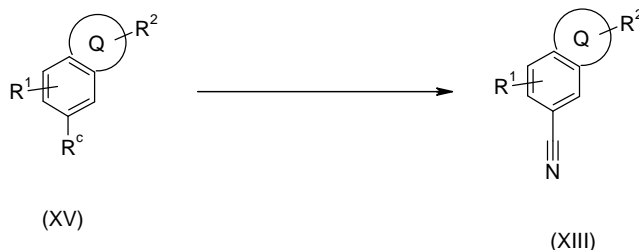
- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (XIIIId) donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente, pueden obtenerse a partir del correspondiente compuesto diamino (XIV) usando condiciones conocidas por el experto en la materia y como se describe a continuación en el esquema 13 y en los ejemplos. Típicamente, la condensación del compuesto (XIV) con ácido fórmico se realiza en ácido fórmico puro a una temperatura que oscila de TA a reflujo durante periodos de tiempo que varían de 3 a 24 horas, preferiblemente 16 h, lo que lleva a la formación de compuestos de fórmula (XIIIId).
- 10

Esquema 13



- 15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (XIII), donde  $R^1$ ,  $R^2$  y Q se definen como anteriormente, pueden obtenerse a partir del correspondiente arilo (XV), donde  $R^1$ ,  $R^2$  y Q son como se define anteriormente y  $R^c$  es Br o F, mediante cianación catalizada por metal, como se muestra en el esquema 14. La adición de  $Zn(CN)_2$  en presencia de un catalizador de paladio como, pero sin limitaciones,  $Pd_2(dba)_3$  o  $Pd(PPh_3)_4$ , con la adición opcional de un ligando como dppf (según Maligres, P. E. y col. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8193-8195), y derivados de cinc como, pero sin limitaciones, polvo de Zn y  $Zn(OAc)_2$  (según Chidambaram, R. y col. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1441-1444) en un solvente como DMF y a una temperatura que se eleva de TA a 150 °C, típicamente a 100 °C, lleva a la formación de compuestos de fórmula (XIII). La cianación del compuesto arilo de fórmula (XV) puede también realizarse en ausencia de paladio, con el uso de CuCN en DMF (según Couture, C.; Paine, A.J. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 111-120).
- 20

Esquema 14



5 Si los métodos de síntesis generales establecidos anteriormente no fueran aplicables para la obtención de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, podrán usarse métodos adecuados para la preparación conocidos por los expertos en la materia.

10 Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente mediante la reacción de las formas ácidas con una base apropiada, normalmente un equivalente, en un cosolvente. Las bases típicas son hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzetina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla mediante concentración hasta sequedad o adición de un no solvente. En algunos casos, las sales pueden prepararse mezclando una solución del ácido con una solución del catión (etilhexanoato sódico, oleato de magnesio), empleando un solvente en el que precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse por otra parte mediante la concentración y adición de un no solvente.

15 Según un proceso general adicional, los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por un experto en la materia.

20 En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

25 Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, bien puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse mediante filtración o evaporación al vacío del solvente de la reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de forma análoga tratando una solución de un compuesto de fórmula (I), que contiene un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Dependiendo de las condiciones usadas, los tiempos de reacción generalmente están entre algunos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30 °C y 140 °C, normalmente entre -10 °C y 90 °C, en particular entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 70 °C.

35 Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas pueden además obtenerse liberando compuestos de fórmula (I) a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis.

40 Las materias primas preferidas para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellas que se ajustan a la fórmula (I) y fórmulas relacionadas, pero contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellas que portan un grupo amino protegido en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellos que portan un grupo R¹-N, en los que R¹ indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellas que portan un grupo protector de hidroxilo, en lugar de un átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellas que se ajustan a la fórmula (I) pero portan un grupo -COOR'', en el que R'' indica un grupo protector de hidroxilo en lugar de un grupo -COOH.

También es posible que en la molécula de la materia prima se encuentren diversos grupos (idénticos o diferentes) amino y/o hidroxilo protegidos. Si los grupos protegidos presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindirse de forma selectiva.

5 El término «grupo protector de amino» se conoce en términos generales y se relaciona con grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se elimina fácilmente después de que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño, además, no son cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular, de 1 a 8 átomos de carbono. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Incluye grupos acilos derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y, en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, especialmente, aralcoxycarbonilo. Son ejemplos de dichos grupos acilo los grupos alcanilo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo y toilo; ariloxialcanilo, como POA; alcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxycarbonilo, como CBZ («carbobenzoxi»), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonil, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

20 El término «grupo protector de hidroxilo» es igualmente conocido en términos generales y se relaciona con grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que se elimina fácilmente después de que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos de estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crucial ya que se eliminan de nuevo después de la reacción química o de la secuencia de reacción deseada; se da preferencia a grupos con de 1 a 20, en particular de 1 a 10 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde bencilo y terc-butilo son especialmente preferidos.

30 Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas se liberan de sus derivados funcionales (dependiendo de los grupos protectores utilizados) usando, por ejemplo, ácidos fuertes, usando de forma ventajosa TFA o ácido perclórico, aunque también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido benceno- o p-toluensulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, aunque no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son, preferiblemente, orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, como ácido acético, éteres, como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, como DMF, hidrocarburos halogenados, como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Adicionalmente, son adecuadas mezclas de los solventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en la proporción 9:1. La temperatura de reacción para la escisión está, de forma ventajosa, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C, preferiblemente entre 15 y 30 °C (temperatura ambiente).

40 Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden, por ejemplo, escindirse preferiblemente usando TFA en diclorometano o usando HCl a aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30 °C, y el grupo FMOC puede escindirse usando una solución de aproximadamente el 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30 °C.

45 Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo, CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino del derivado oxadiazol de los mismos) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de un gas noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, como metanol o etanol, o amidas, como DMF. Generalmente, la hidrogenolisis se realiza a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100 °C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30 °C y 1-10 bares. La hidrogenolisis del grupo CBZ se produce bien, por ejemplo, con Pd/C del 5 al 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30 °C.

55 Son ejemplos de solventes inertes adecuados los hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF), nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.



Los ésteres pueden estar saponificados, por ejemplo, usando ácido acético o usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas entre 0 y 100 °C.

- 5 Los grupos amino libres pueden además acetilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhidro de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sin sustituir o sustituido o hacerse reaccionar con CH<sub>3</sub>-C(=NH)-OEt, de forma ventajosa en un solvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 °C y +30 °C.

- 10 A lo largo de la memoria descriptiva, el término grupo saliente preferiblemente indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un grupo alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

En la literatura se describen radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

- 15 Los ésteres activados se forman ventajosamente *in situ*, por ejemplo, mediante la adición de HOBT o N-hidroxisuccinimida.

La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan a las formas óptimamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término «solvatos de los compuestos» se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

- 20 El término «derivados farmacéuticamente utilizables» se refiere, por ejemplo, a las sales de los compuestos de fórmula (I) y los denominados compuestos profármacos.

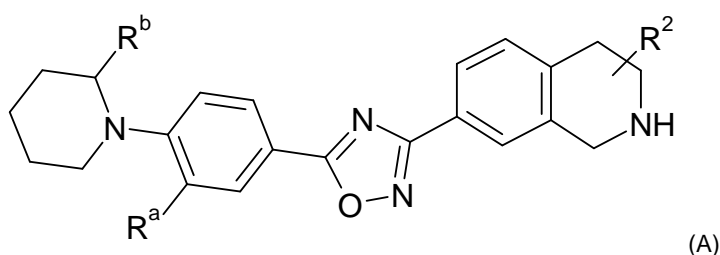
El término «derivados profármacos» o «profármaco» se considera que significa compuestos de fórmula (I) que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo para formar los compuestos activos.

- 25 Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan las mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo a una proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

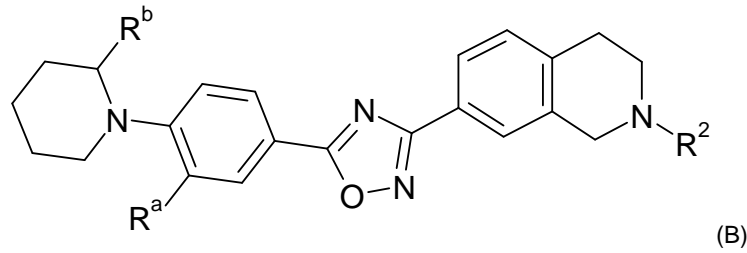
- 30 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (A)



Donde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido anteriormente;

y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

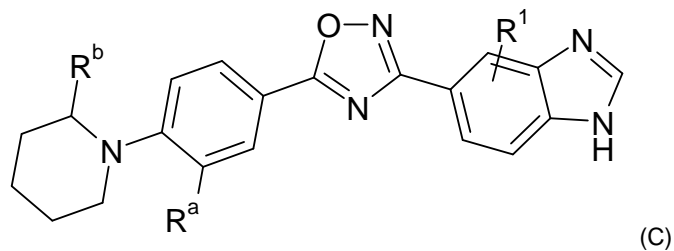
- 35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (B)



Donde  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^2$  son como se ha definido anteriormente;

y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

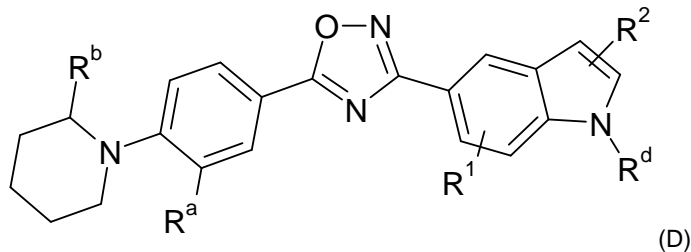
- 5 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (C)



Donde  $R^1$ ,  $R^a$  y  $R^b$  son como se ha definido anteriormente;

y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

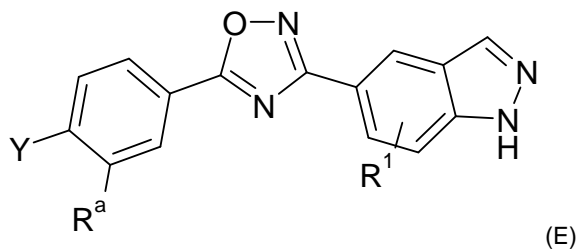
- 10 En otra realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (D)



Donde  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se ha definido anteriormente y donde  $R^d$  indica H o A;

y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

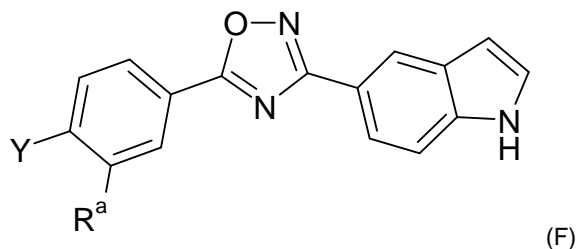
- 15 En otra realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (E)



Donde Y,  $R^1$  y  $R^a$  son como se ha definido anteriormente;

y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

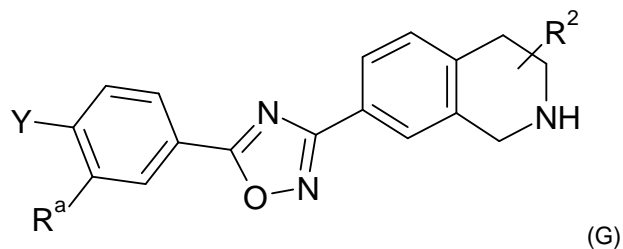
En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (F):



5 Donde Y y R<sup>a</sup> son como se ha definido anteriormente;

y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

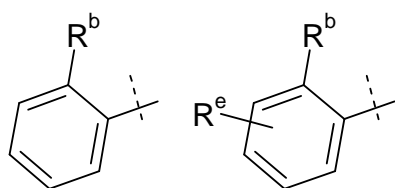
En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (G):



10 Donde Y, R<sup>a</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido anteriormente;

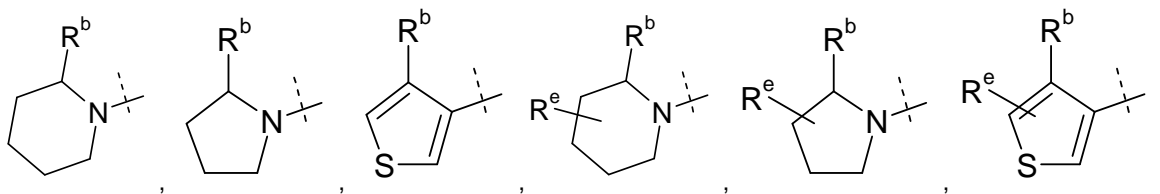
y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Ar indica uno de los siguientes grupos:



15 donde R<sup>b</sup> y R<sup>e</sup> indican independientemente entre sí A, OA, OR<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>.

Het indica uno de los siguientes grupos:



donde R<sup>b</sup> y R<sup>e</sup> indican independientemente entre sí A, OA, OR<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>.

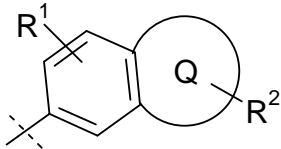
R<sup>a</sup> más preferiblemente indica -CF<sub>3</sub>, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> preferiblemente indica H o un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

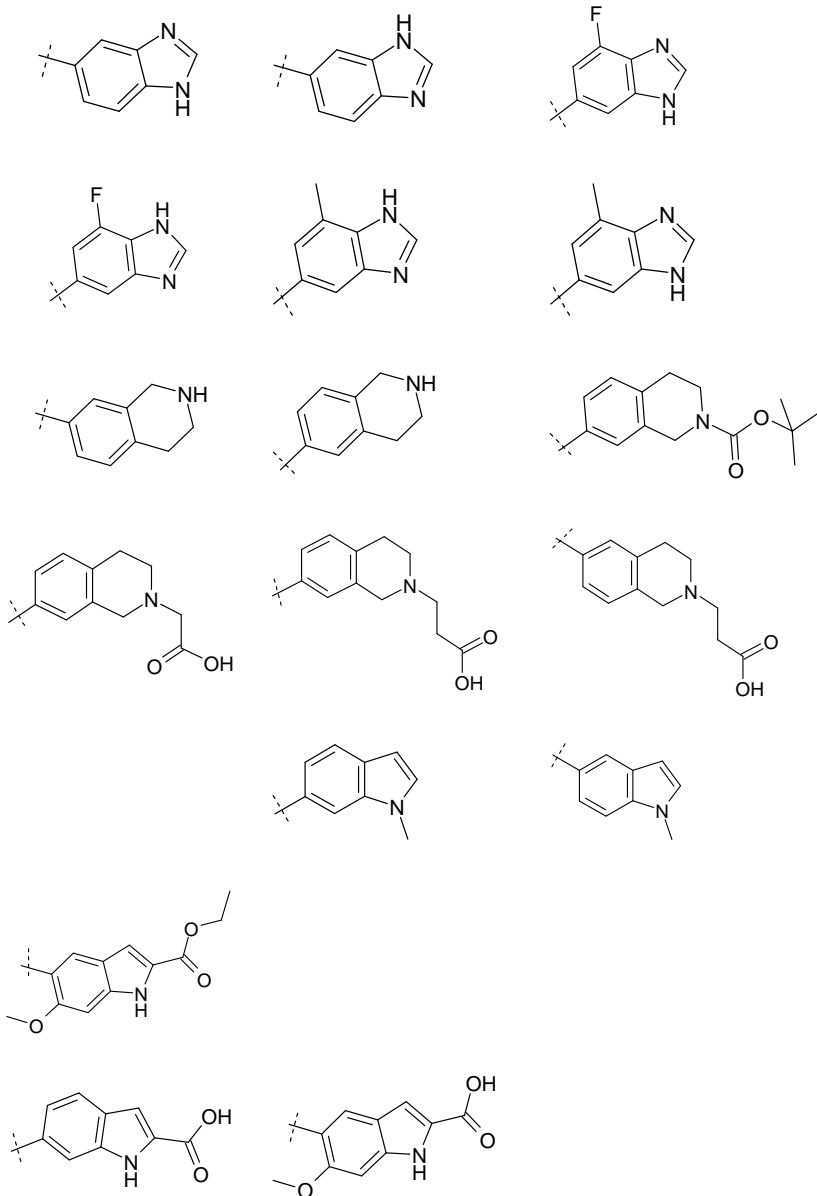
Hal preferiblemente indica F, Cl o Br.

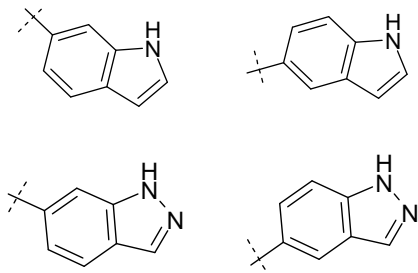
Preferiblemente, el grupo A indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 2, pueden estar sustituidos por COOR<sup>3</sup> o N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y donde uno o más grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes, preferiblemente de 1 a 2, pueden estar sustituidos por O o NR<sup>3</sup>.

Preferiblemente el grupo



en la fórmula (I) indica uno de los siguientes grupos:

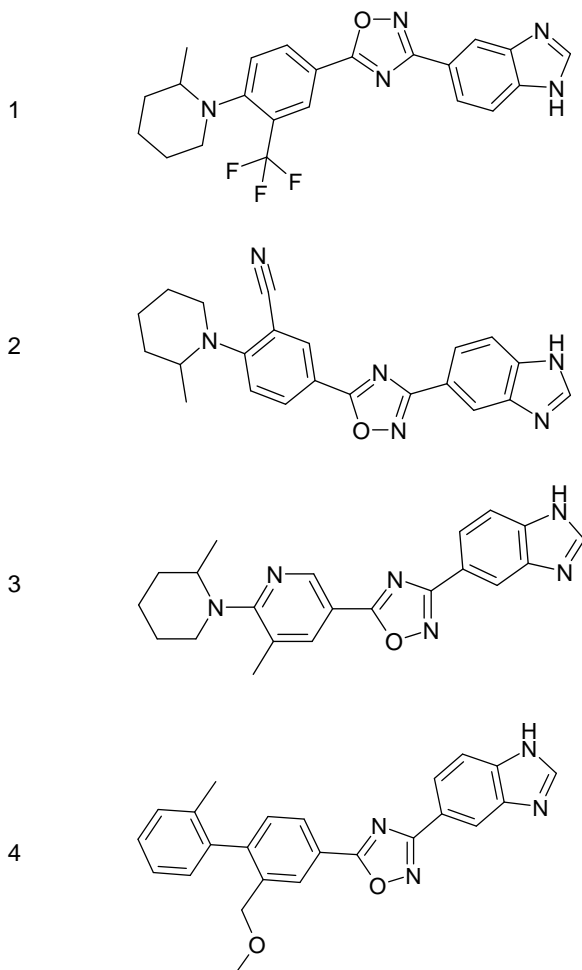




Se da preferencia a los compuestos de fórmula (I) seleccionado a partir del siguiente grupo:

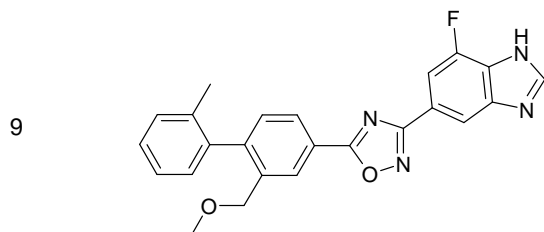
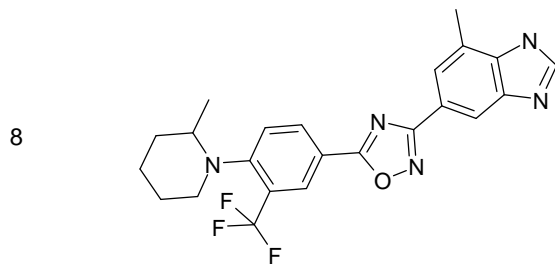
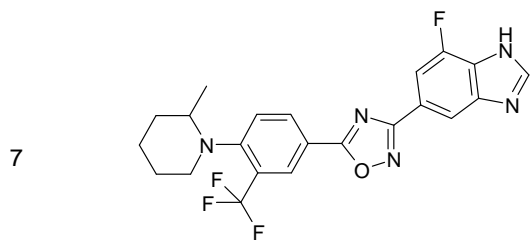
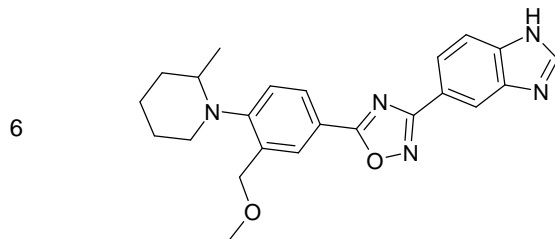
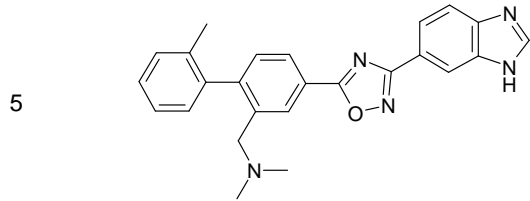
N.º de compuesto

Estructura



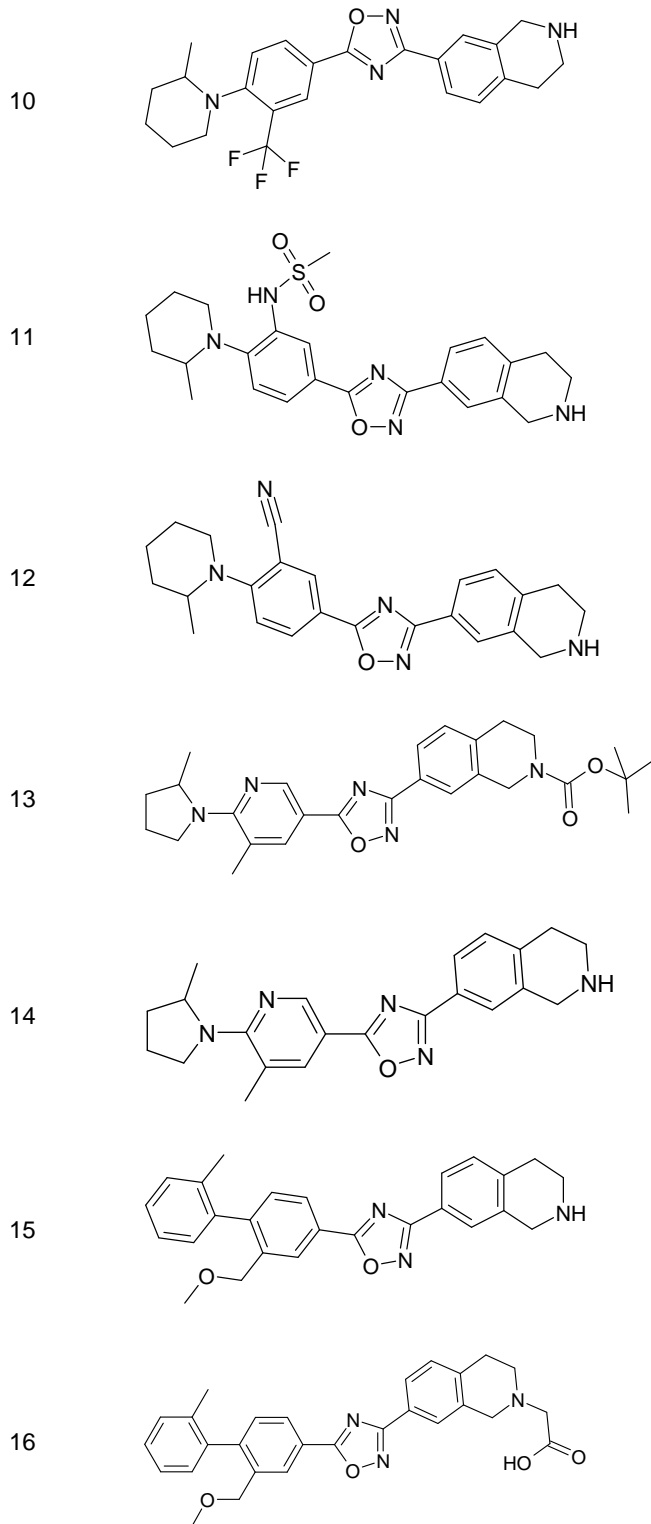
N.º de compuesto

Estructura



N.º de compuesto

Estructura



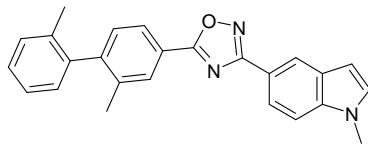
N.º de compuesto

Estructura

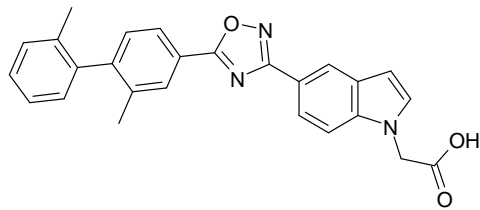
N.º de compuesto

Estructura

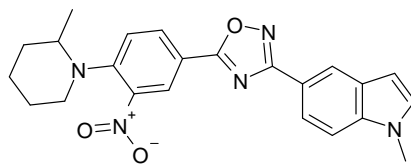
17



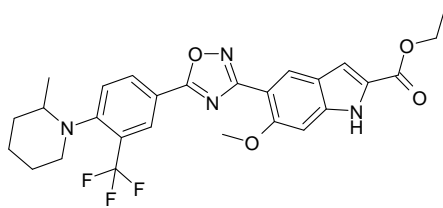
18



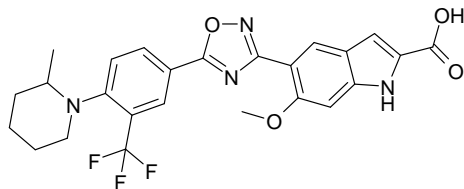
19



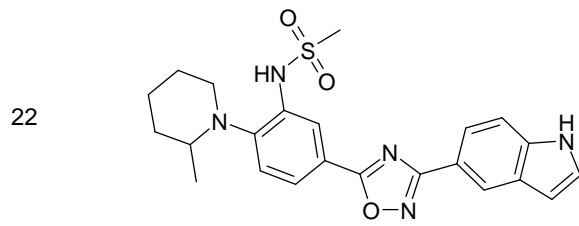
20



21

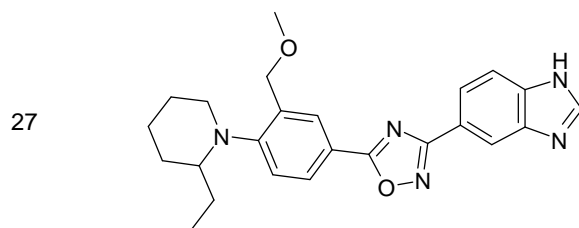
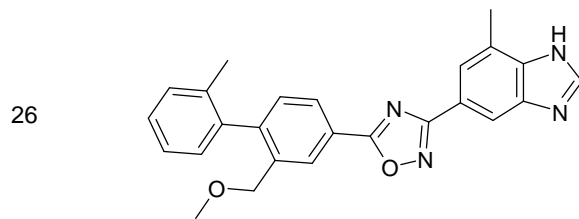
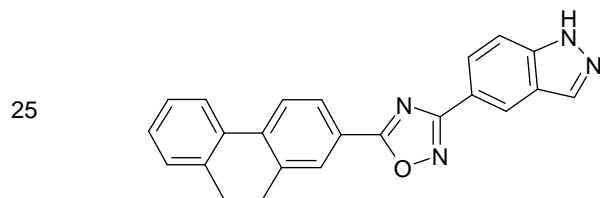
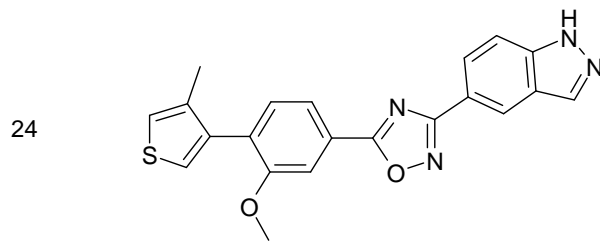
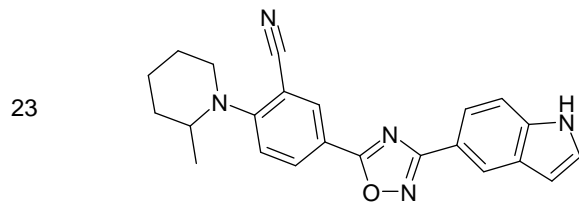


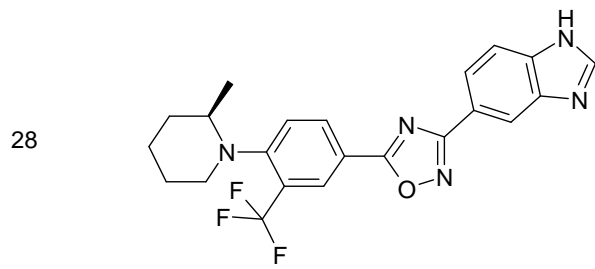




N.º de compuesto

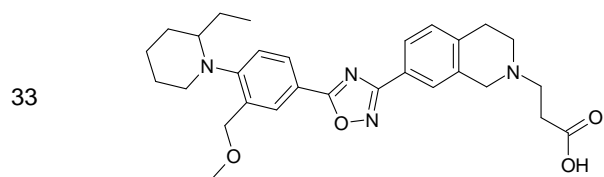
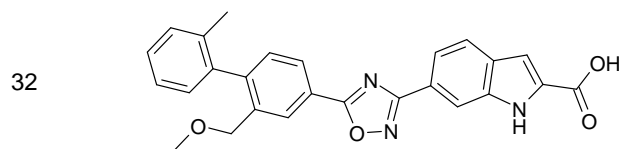
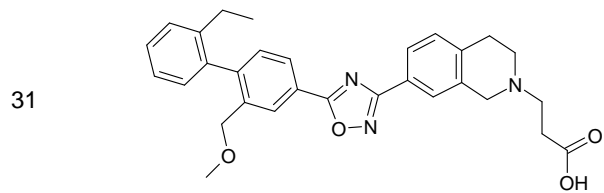
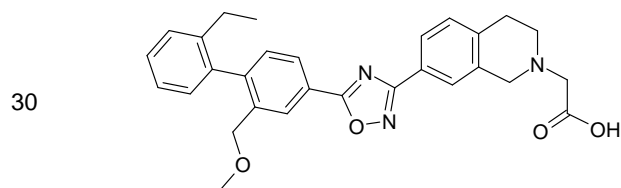
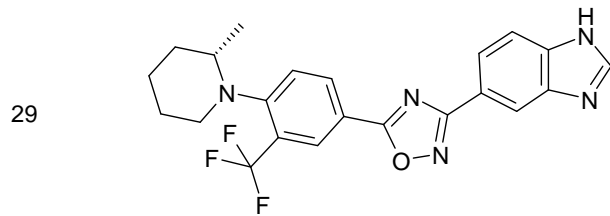
Estructura

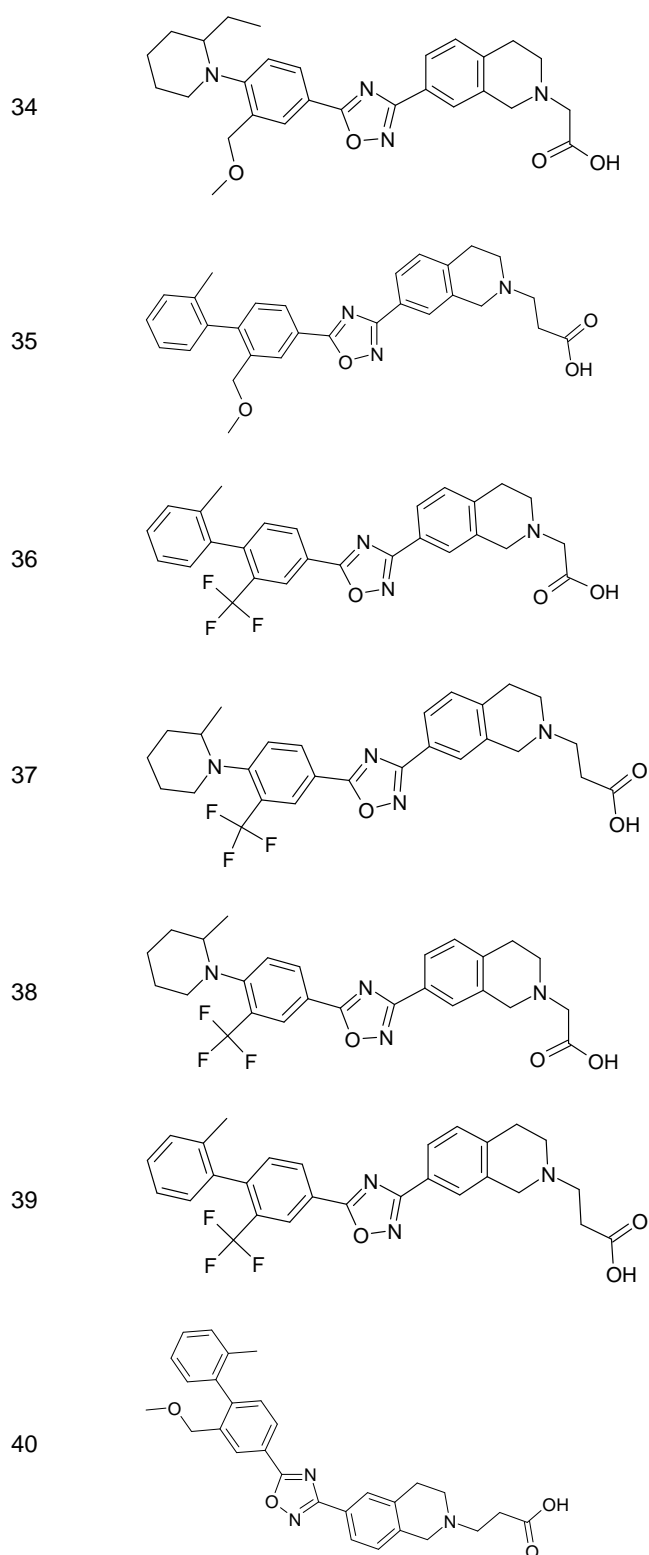




N.º de compuesto

Estructura





y los derivados, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Anteriormente y a continuación, todos los grupos y sustituyentes químicos, como X, Q, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A, Het, Ar, Cic, tienen el significado indicado en la fórmula (I), siempre que expresamente no se establezca otra cosa.

Alquilo indica una cadena de carbonos con 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente con 1 a 8 átomos de carbono y, más preferiblemente, con 1 a 6 átomos de carbono. Alquilo muy preferiblemente indica metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

Cicloalquilo preferiblemente indica metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo o metilcicloheptilo.

Cicloalquilalquileo preferiblemente indica ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno o cicloheptilmetileno.

Alquileo es preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, además de alquileo ramificado.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos de fórmula I pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante procedimientos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un centro ácido, como un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de ácido. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo, metóxido de sodio o potasio y propóxido de sodio o potasio, alcalihidruros, como hidruro de sodio o potasio y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metil-glutamina, benzatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I también están incluidos. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, que contiene un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo, como etanosulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, camforato, camforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa una limitación. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Además, entre las sales de bases de los compuestos de fórmula I se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metal alcalino de sodio y potasio y a las sales de metal alcalinotérreo de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, también incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibencil-etilen-ediamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)-metilamina (trometamina), aunque esto no represente una limitación.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que contienen grupos básicos que contiene N pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C1-C4), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C10-C18), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo, y

haluros de aril-alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos hidrosolubles como los liposolubles de fórmula I pueden prepararse usando estas sales.

5 Entre las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente preferidas se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque esto no representa una limitación.

10 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula (I) se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislado la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden de otro modo con sus respectivas formas de base libre.

15 Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

20 Las sales de adición de base de compuestos ácidos de fórmula (I) se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de ácido libre.

25 Si un compuesto de fórmula (I) contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula (I) también incluye sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, aunque esto no pretende representar una limitación.

30 Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacodinámica deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacocinética de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula I pueden ser quirales y, por consiguiente, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden aparecer en forma racémica u ópticamente activa.

40 Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis.

45 En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino N protegidos adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este objetivo son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos como, por ejemplo hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en una proporción 82:15:3.

50 La invención además se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), en combinación con al menos un principio médicamente activo adicional, preferiblemente medicamentos utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple como cladribina u otros coagentes, como interferón, por ejemplo, interferones pegilados o no pegilados

preferiblemente interferón beta, y/o con compuestos que mejoran la función vascular. Estos medicamentos adicionales, como el interferón beta, pueden administrarse concomitante o secuencialmente, por ejemplo, a través de las vías subcutánea, intramuscular u oral.

Estas composiciones pueden usarse como medicamentos en los campos de la medicina y la veterinaria.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Estas unidades pueden comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial, preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada del principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria, o parte de la dosis, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales y parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (excipientes) o adyuvante (o adyuvantes).

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

- 25 Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presente un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

- 30 Las capsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de relleno. Del mismo modo, puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad de medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

- 35 Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.
- 40 Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosis se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando y prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos.
- 45 Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente como, por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniformes que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral para evitar que se pegue a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar los pasos de granulación o presión en seco. Puede presentarse una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico

y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

5 Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los siropes pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden así mismo añadirse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes de isosteárido etoxilados o éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otro aromatizante artificial y similares.

10 Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se extienda o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden también administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, como, por ejemplo, colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

20 Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están conjugadas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden conjugarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmitoílo. Los compuestos pueden además estar conjugados con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

35 Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

40 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica a los ojos se incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o vaporizados finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol.

10 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprende antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

Las soluciones y suspensiones para inyección preparados según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

15 No es necesario decir que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y del otro principio activo depende de diversos factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad exacta que necesita tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y, en última instancia, viene determinada por el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto generalmente está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y especialmente típico en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto *per se*.

30 La presente invención además se refiere al uso de los compuestos según la presente invención y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una esfingosina 1-fosfato asociada con una enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. La presente invención preferiblemente se refiere a dicho uso, donde la enfermedad asociada con la esfingosina 1-fosfato-1 es un trastorno o afección autoinmune asociada con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

40 La presente invención además se refiere al uso de los compuestos según la presente invención y a sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un sujeto que sufre una anomalía inmunorreguladora, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula I en una cantidad que es eficaz para el tratamiento de dicha anomalía inmunorreguladora. La presente invención preferiblemente se refiere a dicho uso en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad inflamatoria autoinmune o crónica seleccionada a partir del grupo compuestos por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampollosa, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, asma, rechazo de trasplante de órgano o de médula ósea, o enfermedad de injerto contra huésped.

50 Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una  $CE_{50}$  en GTP $\gamma$ S para la unión al receptor  $S_1P_1$  de menos de aproximadamente 10  $\mu$ M, preferiblemente menos de aproximadamente 5  $\mu$ M, más preferiblemente menos de aproximadamente 1  $\mu$ M e incluso más preferido menos de aproximadamente 0,1  $\mu$ M. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) muestran una  $CE_{50}$  para la unión a  $S_1P_1$  de menos de 0,01  $\mu$ M.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una actividad bien pronunciada contra la linfopenia.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran selectividad por el receptor  $S_1P_1$  sobre el receptor  $S_1P_3$  en una magnitud de más de aproximadamente 20. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son 50 veces más



selectivos para S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> en comparación con S<sub>1</sub>P<sub>3</sub>, más preferiblemente, 100 veces, incluso más preferiblemente 1000 veces.

A continuación, la presente invención se ilustrará a modo de algunos ejemplos que no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

## 5 Ejemplos

Los compuestos según la fórmula (I) pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles mediante varias técnicas de síntesis, usando tanto protocolos químicos en fase de solución como en fase sólida o protocolos de mezcla de soluciones y fase sólida. A continuación, en los ejemplos se describen ejemplos de rutas de síntesis.

10 Las materias primas comerciales disponibles utilizadas en la siguiente descripción experimental se obtuvieron de Aldrich o Fluka, siempre que no se indique lo contrario.

Los datos de HPLC, RMN y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue:

Datos de HPLC:

15 Método A: Columnas de HPLC: columna Xbridge™ C8 de 50 mm x 4,6 mm a un caudal de 2 ml/min; gradiente desde 8 min de TFA al 0,1 % en H<sub>2</sub>O a TFA al 0,07 % en ACN.

Método B: Columnas de HPLC: ATLANTIS C18; 75 x 4,6 mm 5U a un caudal de 1 ml/min; A-HCOOH al 0,1 %, B-ACN.

Método C: Columnas de HPLC: C18 BDS, 50 x 4,6 mm, SC\307 a un caudal de 0,8 ml/min; A-TFA al 0,1 %, B-ACN: caudal: 0,8 ml/min.

20 Método D: Columnas de HPLC: Waters Xterra 5μ C18 (2), 250 x 4,6 mm a un caudal de 1 ml/min; gradiente de 30 minutos desde 95:5 ([bicarbonato amónico 10 mM en H<sub>2</sub>O]: MeCN) a MeCN.

Detección UV (maxplot) para todos los métodos.

Espectro de masas:

Método A: CL/EM Waters ZMD (ESI); CG/EM: GC Agilent 6890N & MS Agilent 5973.

25 Método B: UPLC/EM: Waters Acquity, columna Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 m 2,1 x 50 mm, condiciones: solvente A (acetato de amonio 10 mM en agua + ACN al 5%), solvente B (ACN), gradiente B al 5% a B al 100% B en 3 min, detección UV (PDA, 230-400 nm) y detección por EM (detector SQ detector, modos ESI positivo y negativo, voltaje de cono 30 V).

Datos de RMN <sup>1</sup>H:

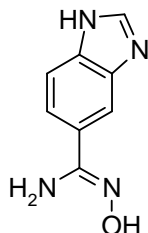
30 Bruker DPX-300 MHz siempre que no se indique otra cosa.

Purificaciones autopreparadas:

Las purificaciones de HPLC preparativas se realizaron con un Fractionlynx de autopurificación dirigido por masa de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD de 19 x 100 mm 5 m, salvo que se indique otra cosa. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O o ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH (0,1 %).

35 La química de microondas se realizó en un reactivo de microondas de modo simple Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

40 Las reacciones de hidrogenación se realizaron con un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube™; las reacciones de hidrogenación continua se realizaron en un sistema de flujo. El gas de hidrógeno necesario para la reacción se genera *in situ*. Las reacciones se realizaron en columnas empaquetadas con catalizador desechables exclusivas CatCarts™, moldeada tras sistemas HPLC convencionales. Cada aspecto del funcionamiento del H-Cube se controla y monitoriza usando una pantalla táctil.

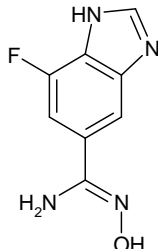
Compuesto intermedio 1: N'-hidroxi-1H-bencimidazol-5-carboximidamida

## Paso 1: 1H-bencimidazol-5-carbonitrilo

- 5 Una solución de 3,4-diaminobenzonitrilo (1 g; 7,51 mmol) en ácido fórmico (40 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas que a continuación se concentró al vacío para obtener un residuo oleoso de color marrón. Se extrajo con EtOAc a partir de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color rosa claro (1,05 g, 98 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,97 (sa, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H). CL/EM (método B): 144,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 Paso 2: N'-hidroxi-1H-bencimidazol-5-carboximidamida

A una suspensión de 1H-bencimidazol-5-carbonitrilo obtenido en el paso 1 (1 g, 6,99 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió hidroxilamina (50 % en agua, 2,10 ml; 34,93 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 36 horas. La solución se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color rosa claro (1,15 g; 93 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,52 (sa, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (sa, 1H), 7,56 (s, 2H), 5,80 (s, 2H).

15 Compuesto intermedio 2: 7-fluoro-N'-hidroxi-1H-bencimidazol-5-carboximidamida

## Paso 1: 5-bromo-7-fluoro-1H-bencimidazol

- 20 Una solución de 5-bromo-2,3-diaminofluorobenceno (Apollo, 3 g; 14,63 mmol) en ácido fórmico (75 ml) se calentó a reflujo durante la noche tras lo cual la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un aceite de color marrón. Se extrajo con EtOAc a partir de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color rosa claro (2,91 g; 92%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,30 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 10,3, 1,5 Hz, 2H), 3,32 (sa, 2H). HPLC (método A), tR: 2,09 min (pureza: 97,4 %). CL/EM (método B): 216,9 (M+H)<sup>+</sup>.

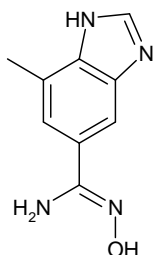
## Paso 2: 7-fluoro-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo

- 25 Una suspensión de 5-bromo-7-fluoro-1H-bencimidazol obtenido en el paso 1 (2,50 g; 11,63 mmol), cianuro de cinc (Adrich, 819 mg; 6,98 mmol), tris(dibencildenacetona)dipaladio (Adrich, 319 mg, 0,35 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (483 mg; 0,87 mmol), cinc (Adrich, 30 mg; 0,47 mmol) y acetato de cinc (Adrich, 85 mg; 0,47 mmol) en DMF seco (25 ml) se calentó bajo una atmósfera inerte a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite lavada con EtOAc. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para obtener un sólido de color marrón que se trituró con EtOH y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,40 (sa, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51-7,48 (d, J = 10,7 Hz, 1H). CL/EM (método B): 162,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 30

## Paso 3: 7-fluoro-N'-hidroxi-1H-bencimidazol-5-carboximidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 2 del **compuesto intermedio 1**, pero empezando a partir de 7-fluoro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo obtenido en el paso 2 (750 mg; 4,65 mmol) como un sólido de color beis (814 mg; 90 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,88 (sa, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 5,89 (s, 2H). CL/EM (método B): 195,1 (M+H) $^+$ .

5 Compuesto intermedio 3: N'-hidroxi-7-metil-1H-benzimidazol-5-carboximidamida



Paso 1: 5-bromo-7-metil-1H-benzimidazol

10 Una solución de 5-bromo-3-metil-benceno-1,2-diamina (Maybridge, 3 g; 14,92 mmol) en ácido fórmico (75 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta obtener un aceite de color marrón. Se extrajo mediante EtOAc a partir de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{mgSO}_4$  y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillento (3,07 g; 97 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,92-12,34 (sa, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,59 (sa, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,33 (s, 3H). CL/EM (método B): 211,0 (M+H) $^+$ .

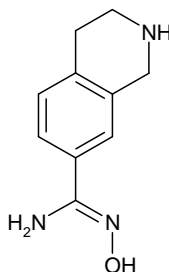
Paso 2: 7-metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo

15 Una suspensión de 5-bromo-7-metil-1H-benzimidazol obtenido en el paso 1 (2,80 g; 13,27 mmol), cianuro de cinc (934 mg; 7,96 mmol), tris(dibencildenacetona)dipaladio) (364 mg; 0,40 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (551 mg; 0,99 mmol), cinc (34 mg; 0,53 mmol) y acetato de cinc (97 mg; 0,53 mmol) en DMF seco (28 ml) se calentó bajo una atmósfera inerte a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{mgSO}_4$  y se evaporaron al vacío para obtener un sólido de color marrón que se trituró con EtOH y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,11 (sa, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 2,54 (m, 3H). CL/EM (método B): 158,2 (M+H) $^+$ .

Paso 3: N'-hidroxi-7-metil-1H-benzimidazol-5-carboximidamida

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 2 del **compuesto intermedio 1**, pero empezando a partir de 7-metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo obtenido en el paso 2 (900 mg; 5,73 mmol) como un sólido de color beis (985 mg, 90 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,60 (sa, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,29-7,57 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 2,51 (m, 3H). CL/EM (método B): 191,1 (M+H) $^+$ .

Compuesto intermedio 4: 7-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



30 Paso 1: 7-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Se añadió DMAP catalítico a una suspensión de 7-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (ABCR, 1,58 g; 10 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,61 g; 12 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CH}$  (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla heterogénea se concentró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc del agua, se secó

sobre  $\text{mgSO}_4$  y se evaporó al vacío para obtener un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 85/15, a continuación 80/20) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,70 (sa, 1H), 7,61 (dd,  $J = 8, 1,6$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,55 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 2,85 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 1,42 (s, 9H). HPLC (método A), tR 4,18 min (pureza: 99,5 %).

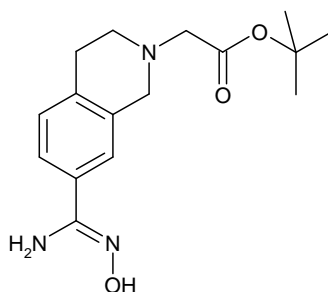
5

Paso 2: 7-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 2 del **compuesto intermedio 1**, pero empezando a partir de 7-ciano-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el paso 1 (1,50 g; 5,81 mmol). El solvente se evaporó al vacío y después se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,35 g; 80 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,54 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,14 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5,74 (sa, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,54 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 2,76 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 1,49 (s, 9H). HPLC (método A), tR 2,40 min (pureza: 99,4 %). CL/EM (método B): 292,2 (M+H) $^+$ .

10

Compuesto intermedio 5: [7-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo



15 Paso 1: (7-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de terc-butilo

A una suspensión de 7-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina(ABCR, 2 g; 12,64 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,49 g; 25,28 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 ml), se le añadió bromoacetato de terc-butilo (1,96 ml; 13,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas. Los solventes se extrajeron al vacío y el residuo sólido se extrajo con EtOAc a partir de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{mgSO}_4$  y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color rosa claro (3,32 g; 96%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,55 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,86-2,79 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). CL/EM (método B): 217,1 (M+H) $^+$ .

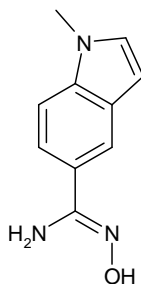
20

Paso 2: [7-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 2 del **compuesto intermedio 1**, pero empezando a partir de (7-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de terc-butilo obtenido en el paso 1 (3,32 g; 12,19 mmol) como un polvo amarillento (3,69 g; 99 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,50 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5,71 (sa, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,78 (s, 4H), 1,43 (s, 9H). HPLC (método A), tR 1,82 min (pureza: 91,1 %). CL/EM (método B): 306,2 (M+H) $^+$ .

25

Compuesto intermedio 6: N-hidroxi-1-metil-1H-indol-5-carboximidamida



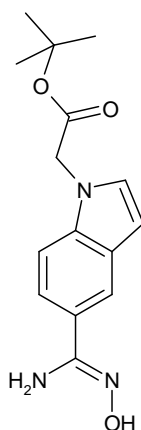
30 Paso 1: 1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo

Una mezcla de 5-bromoindol (500 mg; 2,55 mmol) y cianuro cuproso (342 mg; 3,83 mmol) en NMP (10 ml) se calentó con radiaciones de microondas a 100 °C durante 30 minutos y, a continuación, a 200 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío para obtener un sólido de color rosa. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DMC) proporcionó un sólido de color blanco. Se disolvió en DMF (5 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (704 mg; 5,10 mmol) y se añadió sucesivamente yodometano (543 mg; 3,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días y, a continuación, se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener un aceite de color ligeramente amarillo que cristalizaba tras dejarlo reposar para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (80 mg; 70 %). CL/EM (método A): 156,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 2: N-hidroxi-1-metil-1H-indol-5-carboximidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 2 del **compuesto intermedio 1**, pero empezando a partir de 1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo obtenido en el paso 1 (285 mg; 1,82 mmol) en EtOH (3 ml) como un sólido de color blanquecino (325 mg, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,37 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H), 6,43 (d, J = 3 Hz, 1H), 5,70 (sa, 2H), 3,78 (s, 3H).

Compuesto intermedio 7: {5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1H-indol-1-il}acetato de terc-butilo



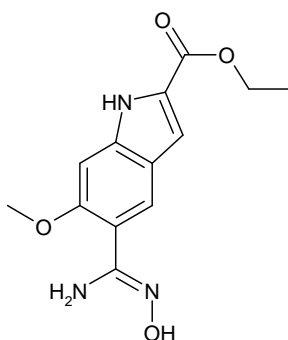
Paso 1: (5-ciano-1H-indol-1-il)acetato de terc-butilo

Se añadió bromoacetato de terc-butilo (0,88 ml; 5,99 mmol) a una suspensión de 5-cianoindol (0,71 g; 4,99 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 g; 9,99 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 16 horas. La filtración y concentración al vacío proporcionó un aceite de color amarillo claro que cristalizó tras dejarlo reposar. El sólido se trituró en una mezcla de Et<sub>2</sub>O y hexano para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,26 g; 98 %). HPLC (método A), tR: 4,43 min (pureza: 96,8 %). CL/EM (método B): 256,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 2: {5-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1H-indol-1-il}acetato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 2 del **compuesto intermedio 1** pero empezando a partir de (5-ciano-1H-indol-1-il)acetato de terc-butilo obtenido en el paso 1 (512 mg; 2 mmol) como un sólido de color blanco (558 mg; 97 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,38 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,47 (d, J = 3 Hz, 1H), 5,71 (sa, 2H), 4,99 (s, 2H), 1,40 (s, 9H). HPLC (método A), tR 2,54 min (pureza: 94,6 %). CL/EM (método B): 290,0 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Compuesto intermedio 8: 5-[amino(hidroxiimino)metil]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo



Paso 1: 5-bromo-6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se añadió una solución de etilato de sodio en etanol (preparado a partir de sodio (1,92 g; 83,70 mmol) y EtOH (40 ml) gota a gota a una solución fría (-10 °C) de 3-bromo-p-anisaldehído (4 g; 18,60 mmol) y azidoacetato de etilo (ABCR, 27,80 ml; 46,50 mmol) en EtOH (60 ml). Tras el final de la adición, la mezcla de reacción se atemperó a 0 °C y se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla heterogénea se decantó sobre hielo y se agitó durante 30 minutos. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío. El sólido se recogió en xilenos (60 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,87 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,31 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,28 min (pureza: 98,1 %). CL/EM (método B): 297,2 (M+H)<sup>+</sup>.

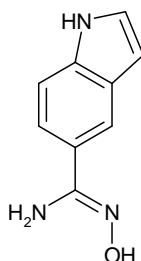
Paso 2: 5-ciano-6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo obtenido en el paso 1 (300 mg; 1,01 mmol) y cianuro cuproso (108 mg; 1,21 mmol) en NMP (10 ml) se calentó con radiaciones de microondas a 200 °C durante 30 minutos. La solución oscura se filtró a través de una almohadilla corta de sílice, que se lavó con DCM. La solución de color rojo oscuro obtenida se concentró al vacío y el residuo oleoso se precipitó en agua. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó abundantemente con agua y se secó a alto vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM, a continuación, DCM/MeOH, 99/1) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color ligeramente rosado. HPLC (método A), tR 3,45 min (pureza: 97,4 %). CL/EM (método B): 243,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 3: 5-[amino(hidroxiimino)metil]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

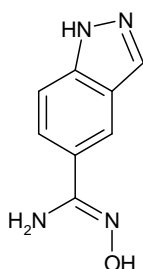
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 2 del **compuesto intermedio 1** pero empezando a partir de 5-ciano-6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo obtenido en el paso 1 (120 mg; 0,49 mmol) como un sólido de color beis (135 mg; 99 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,53 (sa, 2H), 4,31 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7 Hz, 3H).

Compuesto intermedio 9: N'-hidroxi-1H-indol-5-carboximidamida



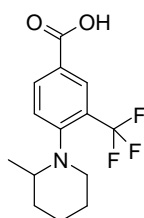
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 2 del **compuesto intermedio 1**, pero empezando a partir de 5-cianoindol (2 g; 14,07 mmol) como un sólido de color marrón (2,4 g; 97 %). HPLC (método A), tR 0,95 min (pureza: 88,8 %). CL/EM (método B): 176,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 10: N'-hidroxi-1H-indazol-5-carboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 2 del **compuesto intermedio 1**, pero empezando a partir de 1H-indazol-5-carbonitrilo (JW-Pharmalab, 0,50 g; 3,49 mmol) como un sólido de color  
 5 beis (560 mg; 91 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,12 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,82 (sa, 2H).

Compuesto intermedio 11: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoico



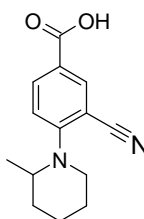
Paso 1: 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

Se calentaron 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (Combi-blocks, 50 g; 264,40 mmol) y 2-metilpiperidina (Acros,  
 10 156,08 ml; 1 321,98 mmol) en DMSO (500 ml) a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Tras este tiempo, se añadieron Et<sub>2</sub>O y agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> y una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl sucesivamente. Los compuestos orgánicos se secaron sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,4, 2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 1,77-  
 15 1,25 (m, 6H), 0,72 (d, J = 6,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 269,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 3: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoico

El compuesto 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo obtenido en el paso 1 (28 g; 104,37 mmol) se  
 20 disolvió en MeOH (280 ml) al cual se añadió hidróxido sódico (336 ml; 5 M), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 7 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó hasta pH ~2 con HCl (5N). El producto se precipitó como un sólido blanco que se filtró, lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (27,50 g; 91 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,30 (sa, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 1,77-1,25 (m, 6H), 0,72 (d, J = 6,0 Hz, 3H). HPLC (método B), tR 5,37 min (pureza: 99,8 %). CL/EM (método B): 288,2 (M+H)<sup>+</sup>.

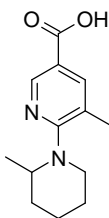
25 Compuesto intermedio 12: ácido 3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico



Se añadió 2-metilpiperidina (2,38 ml; 20,29 mmol) a la solución de 3-ciano-4-fluorobenzoato de metilo, preparado  
 30 como se describe en *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1339-1350 a partir de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (727 mg; 4,06 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 días. La solución se repartió entre EtOAc y agua y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con HCl (0,1 M) y salmuera y se secó sobre mgSO<sub>4</sub>. La

5 evaporación a presión reducida permitió obtener un aceite de color verdoso. El compuesto anterior se recogió en THF (10 ml), LiOH (340 mg; 8,12 mmol), se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La solución resultante se diluyó con agua y se lavó con Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se acidificó (pH 2) mediante la adición de HCl (1M) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener un aceite de color amarillo claro que precipitó tras su trituración con una mezcla de EtOAc y *n*-pentano para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13 (sa, 1H), 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,8, 2.1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 1,84-1,53 (m, 6H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 243,2 (M+H)<sup>+</sup>, 245,2 (M-H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 13: ácido 5-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)nicotínico



10

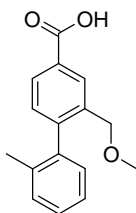
Paso 1: 5-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo

15 Una solución de 5-ciano-2-fluoro-3-metilpiridina (Molekula, 1,50 g; 11,02 mmol) y 2-metilpiperidina (5,20 ml; 44,08 mmol) se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, los compuestos orgánicos se secaron sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón (2,2 g; 93 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,72-1,46 (m, 6H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 3,60 min (pureza: 84,5 %). CL/EM (método A): 216,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 2: ácido 5-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)nicotínico

20 Una solución de 5-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo obtenida en el paso 1 (1,0 g; 4,64 mmol) y KOH (1,3 g; 23,22 mmol) en agua (60 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se acidificó a pH 3 y se extrajo con EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1,1 g; cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,82 (sa, 1H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,75-1,44 (m, 6H), 1,04 (d, J = 6,2 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 1,96 min (pureza: 92,2 %). CL/EM (método A): 235,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Compuesto intermedio 14: ácido 2-(metoximetil)-2'-metil bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo:

30 A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (50 g; 218,27 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (1000 ml) se le añadió, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, NBS (Merck, 46,62 g; 261,93 mmol) en una porción y α,α'-azoisobutironitrilo (0,72 g; 4,37 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua (340 ml), a continuación, salmuera (500 ml), se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Se lavó con pentano (2 x 500 ml) lo que permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (d, J = 1,91 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,44 min (pureza: 97,9 %).

35

Paso 2: 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo:



Una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo obtenido en el paso 1 (37,50 g; 121,77 mmol) en MeOH (1 125 ml) se calentó a reflujo durante 4 días. Tras la concentración, la mezcla se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis (29,8 g; 94 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06-8,05 (m, 1H), 7,83 (d, J= 1,23 Hz, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). CL/EM (método B): 227,2 (M-H)<sup>-</sup>. HPLC (método A), tR 4,42 min (pureza: 93,0 %).

5

Paso 3: 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

Se tomaron 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo obtenido en el paso 2 (40 g; 154,38 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (23,09 g; 169,82 mmol; 1,10 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (106,68 g; 771,90 mmol; 5 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,78 g; 1,54 mmol; 0,01 eq.) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó al vacío y, a continuación, se degaseó con nitrógeno y, después, se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc (1000 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo que se recogió en EtOAc (800 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo sin purificación adicional (41,9 g; cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 89,4 %).

10

15

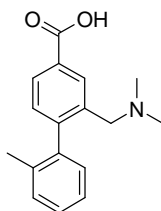
Paso 4: ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico:

A una solución del 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo obtenido en el paso 3 (40 g; 147,97 mmol) en EtOH (1200 ml) se añadió NaOH (88,78 ml; 5 M; 443,90 mmol) tras lo cual la mezcla se calentó a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo. Se añadió agua y la fase acuosa se lavó con EtOAc. A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl (1 M) y se extrajo con EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (35,1 g; 92 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,99 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,10-7,08 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,52 min (pureza: 96,4 %). CL/EM (método B): 255,2 (M-H)<sup>-</sup>.

20

25

Compuesto intermedio 15: ácido 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxílico



Paso 1: 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (50 g; 218 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (1 l) se le añadieron NBS (46,6 g; 262 mmol) en una porción y α,α'-azoisobutironitrilo (0,72 g; 4,37 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días. Se enfrió a TA y se añadió agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, a continuación, con salmuera, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se lavó con n-pentano, lo que permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). HPLC (método A): tR 4,44 min (pureza 97,9 %).

30

Paso 2: 3-[(acetiloxi)metil]-4-bromobenzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo obtenido en el paso 1 (6,5 g; 21 mmol) en AcOH (32,5 ml) se añadió acetato sódico (3,46 g; 42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 %, a continuación con salmuera, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 5/1) permitió obtener el compuesto del título como un sólido blanco (4,78 g; 79 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,03 (m, 1H), 7,85-7,84 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,37 min (pureza 98,1 %).

35

40

Paso 3: 2-[(acetiloxi)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-[(acetiloxi)metil]-4-bromobenzoato de metilo obtenido en el paso 2 (4,7 g; 16,4 mmol), ácido o-tolilborónico (2,45 g; 18 mmol), carbonato potásico (11,3 g; 82 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,89 g; 1,64 mmol) en tolueno

(23,5 ml) y agua (23,5 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó adicionalmente con tolueno (50 ml). El filtrado se concentró al vacío, el residuo se recogió en EtOAc (250 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4,9 g, cuantitativo) como un aceite de color marrón. HPLC (método A), tR 5,23 min (pureza 62,3 %).

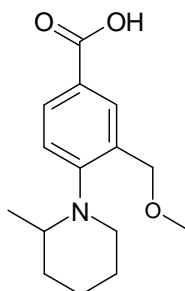
Paso 4: 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

A una solución de 2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo obtenido en el paso 3 (2,12 g; 8,27 mmol) en DCM (63,6 ml) se le añadió a 0 °C DIEA (7,03 ml; 41,36 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (768 µl; 9,93 mmol) a 0 °C y se agitó durante 25 min. Después de este tiempo, se añadió a la mezcla de reacción dimetilamina (12,41 ml; 2 M; 24,81 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una solución acuosa de NaOH (5 M). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/gradiente [DCM/MeOH, 2/1] proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (2,03 g, 86 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,32-7,18 (m, 4H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,24-3,10 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,01 (s, 3H). HPLC (método A), tR 2,90 min (pureza 100,0 %). CL/EM (método B): 284,1 (M-H)<sup>-</sup>.

Paso 5: ácido 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxílico

A una solución de 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo obtenido en el paso 4 (687 mg; 2,42 mmol) en agua (20 ml) a TA se trató con HCl (12 ml; 5 M; 60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 105 °C durante 4 horas, se evaporó al vacío, se recogió en ACN y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo claro (719 mg; 96 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,23 (sa, 1H), 10,31 (sa, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). HPLC (método A), tR 2,52 min (pureza 100,0 %).

Compuesto intermedio 16: ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico



Paso 1: 5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzaldehído

A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (13,20 g; 65,02 mmol) en DMSO (160 ml) y agua (40 ml) se le añadieron 2-metilpiperidina (15,35 ml; 130,04 mmol) y carbonato sódico anhidro (13,78 g; 130,04 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 h tras lo cual se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se repartió entre H<sub>2</sub>O y EtO<sub>2</sub> y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (pH 5-6 ajustado con HCl), se secó sobre mgSO<sub>4</sub>, se filtró y secó al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón amarillento (16,3 g; 89 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 10,40 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (ddd, J=11,7, 7,6, 3,9 Hz, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 3H), 1,58-1,42 (m, 2H), 0,91 (d, J=6,3 Hz, 3H). HPLC (método A): tR 2,20 min (pureza: 93,7 %). CL/EM (método B): 282,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 2: [5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metanol

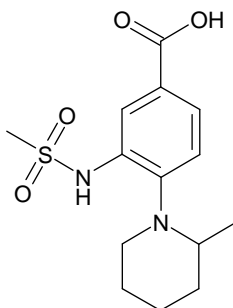
A una solución de 5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzaldehído obtenido en el paso 1 (16,30 g; 57,76 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió borohidruro sódico (2,19 g; 57,76 mmol) a 5 °C en porciones y se agitó durante 30 min. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, salmuera, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (15,9 g, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,38 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,40 (sa, 1H), 4,86 (d, J=13,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,61 (td, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 1,88-1,58 (m, 4H), 1,53-1,32 (m, 2H), 0,90 (d, J=6,2 Hz, 3H). CL/EM (método A): 285,6 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A): tR 2,13 min (pureza: 94,9 %).

## Paso 3: 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-metilpiperidina

A una solución de [5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metanol obtenido en el paso 2 (7,9 g; 27,8 mmol) y n-etildisopropilamina (10,40 ml; 61,15 mmol) en DCM anhidro (150 ml) enfriado a 0 °C, se lavó con cloruro de metanosulfonilo (2,36 ml; 30,57 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (150 ml) y se calentó a 50 °C durante 3 h tras las cuales los solventes se eliminaron al vacío para obtener un aceite de color marrón. El residuo se recogió con Et<sub>2</sub>O, se lavó con agua (pH 8 ajustado con NaOH acuoso), solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre mgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el solvente se eliminó con presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón amarillento (12,97 g, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,59 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H), 0,79 (d, J=6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 298,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Paso 4: ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

A Et<sub>2</sub>O anhidro (130 ml) a -78 °C se le añadió terc-butil-litio (63,79 mg; 1,50 M; 95,68 mmol) (solución en pentano) que fue seguido por la adición lenta de una solución de 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-metilpiperidina obtenida en el paso 3 (12,97 g; 43,49 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidro (20 ml). Después de 40 min, la mezcla de reacción se vertió sobre un exceso de hielo seco recién picado y se agitó durante 30 min, tras lo cual se diluyó con Et<sub>2</sub>O/EtOAc (1:1) y agua (pH 4-5). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre mgSO<sub>4</sub> y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un aceite amarillo que se trituró en iPr<sub>2</sub>O y pentano, se filtró y lavó con pentano para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,22 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J=12,3 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,88-1,65 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 2H), 0,88 (d, J=6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 264,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 17: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico

## Paso 1: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico:

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontec, 25 g; 117,28 mmol) y 2-metilpiperidina (41,54 ml; 351,84 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un aceite de color amarillo. El residuo se recogió en THF (250 ml) y se añadió hidróxido de litio (14,04 g; 586,41 mmol) seguido de agua (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. Tras la evaporación del THF, la solución resultante se diluyó con agua y se lavó con Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se acidificó a pH 5 con AcOH, se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (24,81 g, 80 %). RMN <sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (sa, 1H), 8,23-8,22 (d, J= 2,14 Hz, 1H), 8,04-8,01 (dd, J= 8,72 Hz, 2,19 Hz, 1H), 7,44-7,41 (d, J= 8,94 Hz, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 1,78-1,44 (m, 6H), 1,06-1,04 (d, J = 6,65 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 3,96 min (pureza: 97,9 %). CL/EM (método B): 265,2 (M+H)<sup>+</sup>, 263,2 (M-H)<sup>-</sup>.

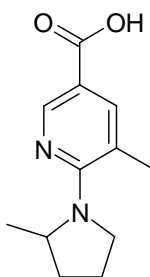
## Paso 2: 3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoato de etilo:

Se inyectó 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo (5 g; 17,10 mmol) en una solución MeOH/EtOAc 1:1 (340 ml, 0,05 M) en un reactor de hidrogenación de flujo (H-Cube), adaptado con un cartucho Pd/C (44 mm), un caudal de 1 ml/min, sin calentamiento y la opción H<sub>2</sub> completa permitía obtener tras la evaporación de los solventes el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,34 g; 96 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,34-7,33 (d, 1H), 7,21-7,18 (dd, J = 8,2 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,06-7,03 (d, J = 8,1 Hz 1H), 5,09 (sa, 2H), 4,28-4,26 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,47-2,3 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 6H), 1,32 (t, J = 7,4 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 2,60 min (pureza: 97,8 %). CL/EM (método B): 263,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 3: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonyl)amino]benzoico:

Se añadió cloruro de metanosulfonylo (1,68 ml; 21,72 mmol) gota a gota (la adición duró 5 min) a una solución fría (0 °C) de Pi (10 ml) y 3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoato de etilo (5,18 g; 19,74 mmol) en DCM (40 ml) y se permitió que la mezcla de reacción volviera a TA durante una hora. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días. Después de este tiempo, se concentró y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1M) y después con salmuera, se secaron sobre  $\text{mgSO}_4$  y se concentraron para obtener un aceite de color amarillo. Este aceite se recogió sobre THF (30 ml) y se añadió hidróxido de litio (2,36 g; 98,72 mmol) seguido de agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 días. El THF se eliminó al vacío y la solución se diluyó con agua. Esta solución se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se acidificó a pH 2 con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{mgSO}_4$  y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (5,48 g, 88 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,98 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07-8,06 (d,  $J = 1,91$  Hz, 1H), 7,77-7,73 (dd,  $J = 8,34$  Hz, 1,97 Hz, 1H), 7,47-7,45 (d,  $J = 8,34$  Hz, 1H), 3,43-2,58 (m, 6H), 1,84-1,46 (m, 6H), 0,83-0,81 (d,  $J = 6,09$  Hz, 3H). HPLC (método A), tR 2,29 min (pureza: 99,0 %).

15 Compuesto intermedio 18: ácido 5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)nicotínico



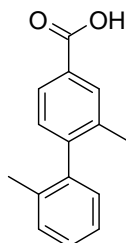
Paso 1: 5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)nicotinonitrilo

Una solución de 5-ciano-2-fluoro-3-metilpiridina (Molekula, 400 mg; 2,94 mmol) en 1-butanol (1 ml), 2-metilpirrolidina (Acros, 300 mg; 3,53 mmol) y DIEA (1,52 ml; 8,82 mmol) se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y se lavó con agua para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (600 mg, cuantitativo). HPLC (método A), tR 1,99 min (pureza: 96,1 %). CL/EM (método B): 202,1 (M+H) $^+$ .

Paso 2: ácido 5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)nicotínico

Una solución de 5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)nicotinonitrilo obtenido en el paso 1 (591 mg; 2,94 mmol) en agua (15 ml) y KOH (823 mg; 14,68 mmol) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se basificó a pH 6 y se extrajo con EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,43 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,25 (d,  $J = 6$  Hz, 3H). HPLC (método A), tR 1,45 min (pureza: 99,8 %). CL/EM (método B): 221,2 (M+H) $^+$ .

30 Compuesto intermedio 19: ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo

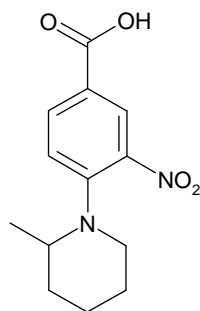
A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR, 15 g; 65 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml), se le añadió ácido o-tolilborónico (10,68 g, 78 mmol) seguido de carbonato potásico (45,25 g, 32,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,78 g; 3,3 mmol). La mezcla se degaseó con  $\text{N}_2$  y se calentó a reflujo a 120 °C

durante 6 horas. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA. La fase orgánica se separó y evaporó a presión reducida. El compuesto sin procesar se pasó a través de una columna de gel de sílice usando hexano como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (15 g; 95 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 3,86-3,81 (s, 3H), 2,09-2 (s, 3H), 1,97-1,92 (s, 3H). HPLC (método B), tR: 3,01 min (pureza: 98,71 %).

Paso 2: ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

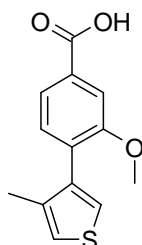
A una solución de 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo, preparado en el paso 1 (15 g, 62,2 mmol) en THF (100 ml) se le añadió hidróxido sódico al 10% (100 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. El THF se eliminó a presión reducida y el residuo acuoso se lavó con EtOAc. A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl (3 N a pH 2-3) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (13,5 g, 95 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,89 (sa, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). CL/EM (método A): 227,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método B), tR: 4,1 min (pureza: 99,6 %).

Compuesto intermedio 20: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico



Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech, 1 g; 4,69 mmol) y 2-metilpiperidina (1,39 g; 14,07 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 50 °C durante 3 horas. A continuación se dejó que la reacción volviera a TA y se diluyó con agua. Se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniéndose 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo como un aceite de color amarillo. El residuo se recogió en THF (10 ml) y se añadió hidróxido de litio (561,73 mg; 23,46 mmol) seguido de agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Se concentró y el residuo se diluyó con agua y se lavó con Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se acidificó a pH 5 con ácido acético. Se extrajo con Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,17 g; 94 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 8,04-8 (dd, J = 8,96, 2,28 Hz, 1H), 7,44-7,41 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 1,82-1,43 (m, 6H), 1,06-1,04 (d, J = 6,43 Hz, 3 H). CL/EM (método A): 265,0 (M+H)<sup>+</sup>, 263,0 (M-H)<sup>-</sup>.

Compuesto intermedio 21: ácido 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoico



Paso 1: 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoato de metilo

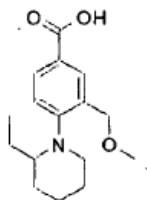
Se mezclaron 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (Combi-Blocks, 2,50 g; 10,20 mmol) y ácido 4-metil-3-tiofenborónico (1,59 g; 11,22 mmol), carbonato de potasio (7,04 g; 51 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,17 g; 1,02 mmol) en tolueno (10 ml) y agua (10 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se degaseó con N<sub>2</sub> durante 10 min y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con tolueno. El filtrado se concentró al vacío hasta obtener un aceite de color marrón.

Se recogió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. Se secó sobre mgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró al vacío para obtener un aceite de color marrón. CL/EM (método A): 262,8 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,79 min (pureza: 63,0 %).

Paso 2: ácido 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoico

- 5 A una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoato de metilo obtenido en el paso 1 (2,30 g; 8,77 mmol) en EtOH (70 ml), se le añadió a TA una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M; 5,26 ml; 26,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un sólido de color marrón. Se recogió en agua y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado (2 ml) a pH 2. A continuación, se concentró al vacío hasta que se formó un precipitado (1/3 del volumen). La suspensión se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (1,81 g; 83 % para los 2 pasos). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,40-7,39 (d, J = 3,23 Hz, 1H), 7,32-7,29 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). CL/EM (método A): 248,8 (M+H)<sup>+</sup>, 246,9 (M-H)<sup>-</sup>. HPLC (método A), tR 3,99 min (pureza: 97,4 %).

Compuesto intermedio 22: sal clorhidrato del ácido 4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)benzoico



- 15 Paso 1: 5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il)benzaldehído
- A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (20 g; 0,099 mol) en dimetil sulfóxido (230 ml) y agua (70 ml) se le añadieron 2-etilpiperidina (14,4 ml; 0,1083 mol) y carbonato sódico (20,88 g; 0,197 mol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante un periodo de 30 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (1000 ml), se extrajo con éter metil terc-butílico (2 x 500 ml), se secaron usando sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El material sin procesar resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (poro 60-120) usando éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 10,15 (1H, s), 7,70-7,73 (2H, d), 7,22-7,25 (1H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 2,84-2,86 (1H, m), 1,83-1,84 (1H, m), 1,34-1,67 (7H, m), 0,62-0,66 (3H, t).

- 25 Paso 2: [5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il)fenil]metanol
- A una solución de 5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il) benzaldehído (obtenido en el paso 1; 10 g, 0,0484 mol) en metanol (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió borohidruro sódico (1,28 g; 0,0484 mol) a 0 °C en porciones. Tras agitar a temperatura ambiente durante un periodo de 1 h, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el metanol. El producto resultante sin procesar se recogió en agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo (8,8 g, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,54-7,55 (1H, s), 7,34-7,54 (1H, m), 7,07-7,09 (1H, d), 5,17-5,20 (1H, t), 4,59-4,64 (1H, d), 4,43-4,48 (1H, d), 2,77-2,84 (2H, m), 2,442-2,449 (1H, m), 1,74 (2H, t), 1,53-1,56 (2H, t), 1,32-1,34 (2H, m), 1,15-1,19 (2H, m), 0,60-0,64 (3H, t).

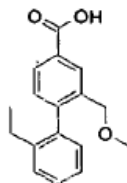
Paso 3: 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-etilpiperidina

- 35 A una solución de hidruro sódico (2,3 g; 0,093 mmol) en DMF seco (130 ml) se le añadió una solución de [5-bromo-2-(2-etilciclohexil)fenil]metanol (15 g, 0,0483 mol) en DMF (20 ml) gota a gota a 0 °C. Tras agitar la mezcla de reacción durante 30 min, se añadió yoduro de metilo gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se amortiguó con una solución saturada de cloruro de amonio en agua (30 ml). A continuación se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo, se secó usando sulfato sódico y se concentró con presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo (15,2 g; 97 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7,59 (1H, s), 7,34-7,36 (1H, d), 7,01-7,03 (1H, d), 4,49-4,59 (2H, m), 3,43 (3H, s), 2,87-2,89 (1H, d), 2,75 (1H, sa), 2,51(1 H, sa), 1,79-1,86 (2H, m), 1,61-1,63 (3H, d), 1,40 (2H, m), 0,87-0,88 (2H, m), 0,60-0,80 (3H, t).

Paso 4: sal clorhidrato del ácido 4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)benzoico

5 A una solución de 4-bromo-1-(2-etilciclohexil)-2-(metoximetil)benzeno (1,42 g; 4,55 mmol) en THF en seco se le añadió *n*-butilo de litio (2,4 ml, 6,82 mmol) gota a gota a -80 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió con cuidado sobre hielo seco triturado (100 g). Una vez liberado el exceso de dióxido de carbono, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl 2N. El precipitado resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (1000 mg; 79 %): RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 8,19-8,21 (1H, d), 8,07 (1H, s), 7,91-7,93 (1H, d), 5,03-5,06 (2H, m), 3,89 (1H, sa), 3,65-3,72 (5H, m), 2,37-2,04 (1H, d), 2,02-2,14 (2H, m), 1,72-1,95 (3H, m), 1,43-1,49 (2H, m), 0,86-0,90 (3H, t). CL/EM (método A): 278,0 (M-H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 1,97 min (pureza: 97,94 %).

Compuesto intermedio 23: ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico



10

Paso 1: 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo

15 A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (**compuesto intermedio 28**, paso 2) (12 g; 0,0463 mol) en tolueno (150 ml) y agua (35 ml), en atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió ácido 2-etilbencenoborónico (9,02 g; 0,0601 mol) seguido de carbonato potásico (19 g, 0,1389 mol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,67 g; 0,0023 mol). La mezcla de reacción se degaseó con N<sub>2</sub> durante 10 min antes de calentarla. Después de 12 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y finalmente con salmuera (1 x 100 ml). A continuación se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, poro 60-120, eluido con éter de petróleo/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (12 g; 83 %): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,24-8,26 (1H, s), 7,99-8,01 (1H, d), 7,32-7,38 (2H, m), 7,22- 7,27 (2H, m), 7,07-7,09 (1H, d), 4,12-4,21 (2H, d), 3,93-3,95 (3H, s), 3,28-3,30 (3H, s), 2,28- 2,43 (2H, m), 1,01-1,05 (3H, t).

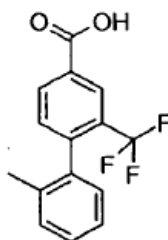
20

Paso 2: ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico

25 A una solución de 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (12 g; 0,0422 mol) en THF (150 ml) y agua (30 ml), se le añadió hidróxido de litio monohidratado (5,31 g; 0,127 mol) en porciones. Después de 12 h a TA, la mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa se acidificó usando HCl concentrado y se extrajo con EtOAc. A continuación, las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución de salmuera. Los solventes se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (9 g; 80 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 12,9 (1H, sa), 8,08 (1H, s), 7,88-7,90 (1H, m), 7,34-7,35 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 4,04-4,13 (2H, m), 3,16-3,18 (3H, s), 2,29-2,38 (1H, m), 2,19-2,24 (1H, m), 0,92-0,95 (3H, m). CL/EM (método A): 269,0 (M-H)<sup>+</sup>. HPLC (método B), tR 5,06 min (pureza: 97,4 %).

30

Compuesto intermedio 24: ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

35 A una suspensión de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (Acceledev 000625, 15 g; 55,76 mmol) en MeOH (300 ml) a TA se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (16,18 ml; 223,04 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción de agitó a TA durante 12 horas. El solvente se concentró y el residuo sin procesar se diluyó con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de

color naranja (14,80 g; 94 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8,26 (m, 1H), 8,14-8,13 (m, 2H), 3,93 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,71 min (pureza: 99,0 %).

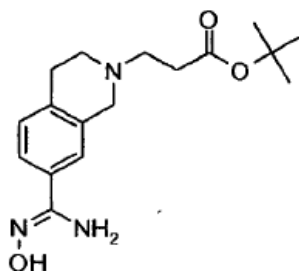
Paso 2: 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

5 Se tomaron 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (6 g; 21,20 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (3,17 g; 23,32 mmol; 1,10 eq.), carbonato potásico (14,65 g; 105,99 mmol; 5 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,45 g; 2,12 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (30 ml) y agua (30 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se purgó al vacío durante 5 minutos, a continuación, se degaseó con N<sub>2</sub> y, después, se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color marrón (6,4 g; cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,33 min.

Paso 3: ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

15 Una solución de 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (5 g; 16,99 mmol; 1 eq.) en EtOH (150 ml) a TA se trató con hidróxido sódico (10,2 ml; 5 M; 51 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón que se recogió en agua (300 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2, a continuación, se concentró hasta la precipitación (mitad del volumen). La suspensión se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 13,55 (sa, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26-8,23 (d, J=7,90 Hz, 1H), 7,51-7,48 (d, J=7,90 Hz 1H), 7,37-7,12 (m, 4H), 1,99 (s, 3H). CL/EM (método A): 278,9 (M-H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,57 min (pureza: 98,7 %).

Compuesto intermedio 25: 3-7-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)propanoato de terc-butilo



Paso 1: 3-(7-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de terc-butilo

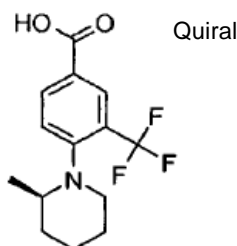
25 El compuesto 7-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7 g; 44,3 mmol; 1 eq.) y carbonato potásico (10,4 g; 75,2 mmol; 1,7 eq.) se resuspendieron en ACN (280 ml) al cual se le añadió 3-bromopropionato de t-butilo (11,5 ml; 68,6 mmol; 1,05 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 24 h. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo sólido se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para obtener el compuesto del título (11,86 g; 94 %) como un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,57-7,54 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,87-2,83 (t, J = 5,94 Hz, 2H), 2,74-2,66 (m, 4H), 2,46-2,42 (t, J = 7,01 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H). CL/EM (método B): 287,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 2,37 min (pureza: 96,4 %).

Paso 2: 3-[7-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo

35 El compuesto 3-(7-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de terc-butilo (11,85 g; 41,38 mmol; 1 eq.), obtenido en el paso 1 se resuspendió en EtOH (237 ml). Se añadió hidroxilamina (6,1 ml; 206,9 mmol; 5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trituró con éter diisopropílico y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,51 (sa, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,09-7,06 (d, J = 8,17 Hz, 1H), 5,71 (sa, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,79-2,64 (m, 6H), 2,47-2,42 (t, J = 6,93 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H). CL/EM (método B): 320,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 1,57 min.

Compuesto intermedio 26: ácido 4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico

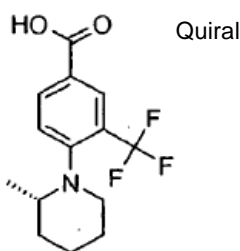




5 Se calentaron 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1 g; 5,29 mmol; 1 eq.) y (R)-(-)-2-metilpiperidina (3,1 ml; 26,4 mmol; 5 eq.) en DMSO (10 ml) a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación en EtOAc, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y NH<sub>4</sub>Cl saturado. La fase orgánica se secó sobre mgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó al vacío para obtener un aceite de color amarillo, que se sometió al siguiente paso sin purificación adicional. HPLC (método A), tR 5,65 min. CL/EM (método B). 269,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10 El compuesto 4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,40 g; 5,22 mmol; 1 eq.) se disolvió en MeOH (7 ml) al cual se añadió NaOH (solución 5 N en agua, 7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con una solución de HCl 5N en agua. El precipitado resultante se filtró y lavó con agua para obtener un sólido de color marrón claro. Este se recrystalizó a partir de Et<sub>2</sub>O/cHex para obtener un sólido de color beis. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,29 (s, 1H), 8,23-8,12 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,94- 2,81 (m, 1H), 2,61-2,45 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,67-1,18 (m, 4H), 0,71 (d, J = 6,1 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,80 min (pureza: 99,9 %). CL/EM (método B): 286,2 (M+H)<sup>+</sup>, 288,0 (M+H)<sup>+</sup>.

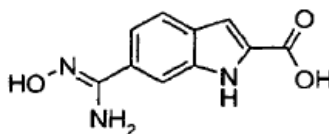
Compuesto intermedio 27: ácido 4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico



15 Se calentaron 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1 g; 5,29 mmol; 1 eq.) y (S)-(+)-2-metilpiperidina (3,1 ml; 26,4 mmol; 5 eq.) en DMSO (10 ml) a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación en EtOAc, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y NH<sub>4</sub>Cl saturado. La fase orgánica se secó sobre mgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó al vacío para obtener un aceite de color amarillo, que se sometió al siguiente paso sin purificación adicional. CL/EM (método B): 269,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25 El compuesto 4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,40 g; 5,22 mmol; 1 eq.) se disolvió en MeOH (7 ml) al cual se añadió NaOH (solución 5 N en agua, 7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con una solución de HCl 5N en agua. El precipitado resultante se filtró y lavó con agua para obtener un sólido de color marrón claro. Este se recrystalizó a partir de Et<sub>2</sub>O/cHex para obtener un sólido de color beis (851 mg; 57 % para los dos pasos). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,29 (s, 1H), 8,23-8,12 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,61-2,45 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,67-1,18 (m, 4H), 0,71 (d, J = 6,1 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,79 min (pureza: 99,9 %). CL/EM (método B): 286,2 (M+H)<sup>+</sup>, 288,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 28: ácido 6-[amino(hidroxiimino)metil]-1H-indoli-2-carboxílico



30 Una solución de ácido 6-ciano-1H-indol-2-carboxílico (preparado según *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 345-357,1 g; 5,37 mmol; 1 eq.) e hidroxilamina (al 50 % en agua; 1,77 ml; 26,86 mmol; 5 eq.) en EtOH (10 ml) se agitó a TA durante 14 horas tras lo cual se calentó de nuevo hasta 60 °C durante 28 horas. Los solventes se eliminaron al

vacío para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (1,227 g; rendimiento cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,75 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,76 (sa, 2H), 3,44 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Procedimiento general 1:

- 5 A una suspensión de **ácido intermedio** (1 eq.) en DCM (2 ml) y n-etildiisopropilamina (4 eq.) se le añadió cloruro de oxalilo (3 eq.) y DMF (catalítico), y la suspensión se agitó adicionalmente a TA de 1 a 6 horas. A continuación, la solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se recogió en THF. Después, esta solución se añadió a una solución de amidoxima intermedia (1 eq.) y DIEA (3 eq.) en THF o ACN. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 30 minutos con radiación de microondas.

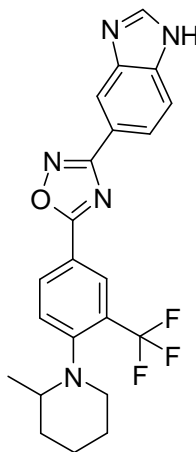
10 Procedimiento general 2:

- A una solución de **ácido intermedio** (1,05 eq.) y n-etildiisopropilamina (2 eq.) en DMF anhidro (20 V) a 0 °C, se le añadió HATU (1,05 eq.) de una sola vez. Después de 30 min, se añadió **amidoxima intermedia** (1 eq.) de una sola vez y la mezcla de reacción se agitó de 30 min a 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre Et<sub>2</sub>O y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. El residuo se recogió con tolueno (20 V) y piridina (10 V) y se calentó a 95 °C durante 18 h.
- 15

Procedimiento general 3:

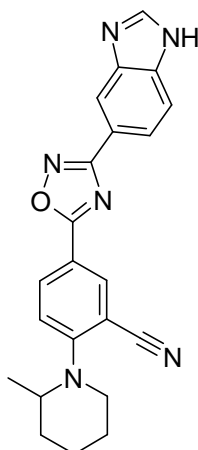
- A una solución de **ácido intermedio** (1,05 eq.) y n-etildiisopropilamina (2 eq.) en DMF anhidro (20 V) a 0 °C, se le añadió HATU (1,05 eq.) de una sola vez. Después de 30 min, se añadió **amidoxima intermedia** (1 eq.) de una sola vez y la mezcla de reacción se agitó de 30 min a 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre Et<sub>2</sub>O y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. El residuo se recogió con ACN (20 V) y DIEA (2 eq.) y se calentó a 150 °C durante 30 min bajo radiación de microondas.
- 20

**Ejemplo 1: 5-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-bencimidazol**



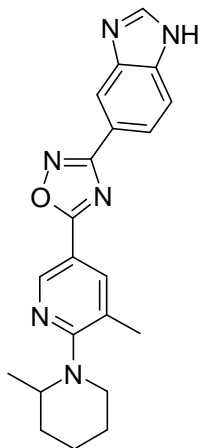
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 11** (143 mg; 0,50 mmol) y del **compuesto intermedio 1** (88 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. La evaporación del solvente proporcionó un aceite de color amarillo que se recristalizó en una mezcla de DMC/*n*-pentano para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO, d<sub>6</sub>) δ 12,77 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,68-1,27 (m, 4H), 0,76 (d, 6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,51 min (pureza: 99,4 %). CL/EM (método B): 428,3 (M+H)<sup>+</sup>.
- 30

**Ejemplo 2: 5-[3-(1H-benzimidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo**



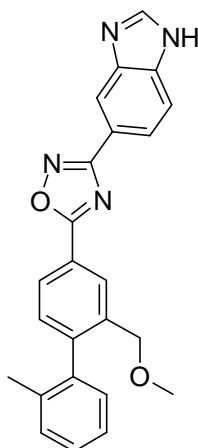
El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 12** (122 mg; 0,50 mmol) y del **compuesto intermedio 1** (88 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener un residuo oleoso de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 98/2 y, a continuación, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO, d<sub>6</sub>): δ 12,78 (s, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23-4,22 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 1,82-1,57 (m, 6H), 1,17 (d, 6,6 Hz, 3H). HPLC (método A), t<sub>R</sub> 3,65 min (pureza: 95,1 %). CL/EM (método B): 358,3 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3: 5-{5-[5-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol



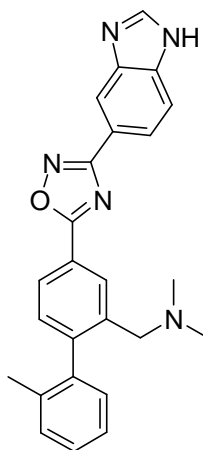
El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 13** (120 mg; 0,51 mmol) y del **compuesto intermedio 1** (90 mg; 0,51 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/c-Hex, de 30/70 a 100/0) proporcionó el compuesto del título como un polvo de color marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO, d<sub>6</sub>): δ 12,78 (s, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23-4,22 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 1,82-1,57 (m, 6H), 1,17 (d, 6,6 Hz, 3H). HPLC (método A), t<sub>R</sub> 2,71 min (pureza: 86,6 %). CL/EM (método B): 358,3 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol



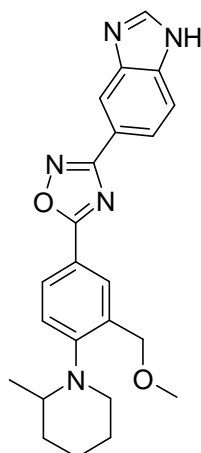
El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 14** (807 mg; 3,15 mmol) y el compuesto intermedio 1 (528 mg; 3 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío para obtener un sólido de color beis. El sólido se disolvió en una mezcla de DCM/MeOH y se filtró a través de una columna SPE-NH<sub>2</sub> y se recristalizó a partir de una mezcla de DCM/MeOH para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,78 (sa, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4 min (pureza: 98,2 %). CL/EM (método B): 397,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5: 1-{4-[3-(1H-benzimidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2'-metilbifenil-2-il}-N,N-dimetilmetanoamina**



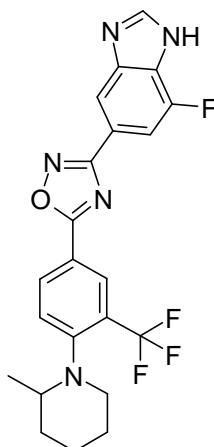
El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 15** (160,55 mg; 0,52 mmol) y del **compuesto intermedio 1** (88,09 mg; 0,50 mmol). La purificación con MD-Autoprep proporcionó el compuesto del título como una espuma de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,78 (sa, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). HPLC (método A), tR 1,84 min (pureza: 92,8 %). CL/EM (método B): 410,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6: 5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-benzimidazol**



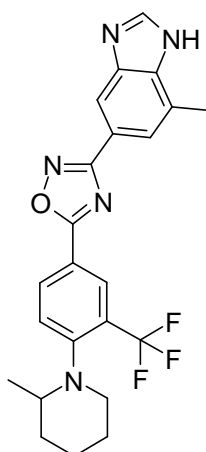
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 16** (316 mg; 1,20 mmol) y del **compuesto intermedio 1** (211 mg; 1,20 mmol) como un polvo de color beis. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1 H), 8,15 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 4,66 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 4H), 0,88 (d, J = 6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 2,37 min (pureza: 98,4 %). CL/EM (método B): 404,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7: 7-fluoro-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol**



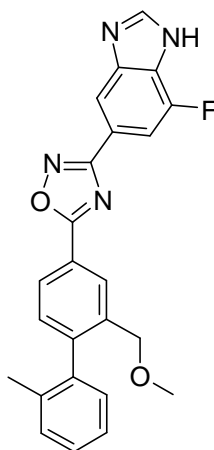
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 11** (344,74 mg; 1,20 mmol) y del **compuesto intermedio 2** (233 mg; 1,20 mmol). Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/c-Hex, de 40:60 a 70:30) proporcionó el  
 15 compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,14 (sa, 1H), 8,46-8,43 (m, 2H), 8,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,63-1,30 (m, 4H), 0,78 (d, J = 6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,95 min (pureza: 99,6 %). CL/EM (método B): 446,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8: 7-metil-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol**



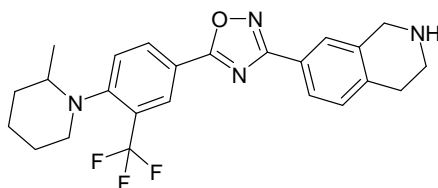
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 11** (344,74 mg; 1,20 mmol) y del **compuesto intermedio 3** (228 mg; 1,20 mmol). Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/c-Hex, de 40:60 a 70:30) proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,80 (sa, 1H), 8,47-8,43 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (sa, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (sa, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 4H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,63-1,33 (m, 4H), 0,78 (d, J = 6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,54 min (pureza: 99,9 %). CL/EM (método B): 442,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 9: 7-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-benzimidazol**



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 14** (307 mg; 1,20 mmol) y del **compuesto intermedio 2** (233 mg; 1,20 mmol). Se añadió Et<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre mgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,16 (sa, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 11,3, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,16-7,14 (m, 1H), 4,23 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,23 min (pureza: 98,6 %). CL/EM (método B): 415,3 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 10: sal clorhidrato de 7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**



Paso 1: 6-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

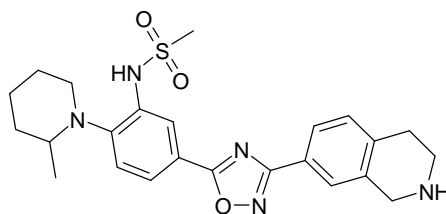
5 El compuesto se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 11** (143 mg; 0,50 mmol) y del **compuesto intermedio 4** (145 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 85/15) permitió obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR 7,19 min (pureza: 94,2 %).

10 Paso 2: sal clorhidrato de 6-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

15 El compuesto 6-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo obtenido a partir del paso 1 se disolvió en DCM (3 ml) y TFA (1 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 hora y el solvente se evaporó al vacío para obtener un aceite de color amarillo claro. Esta última se filtró a través de un tapón corto de alúmina (c-hexano/EtOAc, 80/20 a continuación 50/50) para obtener un aceite de color amarillo claro que se trituró en una mezcla de Et<sub>2</sub>O/ HCl (1M) (1:1, 2 ml), se filtró y lavó con Et<sub>2</sub>O para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,30 (sa, 2H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,54-3,42 (m, 3H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,63-1,30 (m, 4H), 0,78 (d, J = 6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,61 min (pureza: 100,0 %). CL/EM (método B): 443,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 11: sal clorhidrato de N-{2-(2-metilpiperidin-1-il)-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}metanosulfonamida**



25 Paso 1: 6-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

30 El compuesto se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 17** (156 mg; 0,50 mmol) y del **compuesto intermedio 4** (145 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido por la evaporación del solvente a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 70/30) para obtener el compuesto del título como un aceite pegajoso incoloro. HPLC (método A), tR 5,83 min (pureza: 97,3 %).

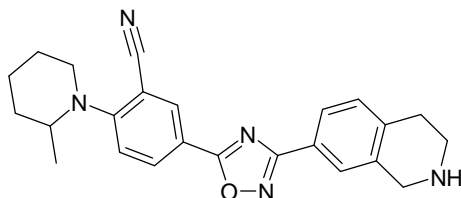
Paso 2: sal clorhidrato de N-{2-(2-metilpiperidin-1-il)-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}metanosulfonamida

35 El compuesto 6-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo obtenido a partir de la fase 1 se disolvió en DCM (3 ml) y TFA (1 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 horas. La solución se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (pH 8) y se separaron las dos fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener un aceite incoloro. El aceite se recogió en DCM y se filtró a través de un algodón corto de alúmina (DCM/MeOH, 99/1) para obtener un compuesto blanco que se recogió en MeOH (1 ml), Et<sub>2</sub>O (4 ml) y HCl (1M en Et<sub>2</sub>O, 2 ml). Tras agitar durante 10 min, la mezcla se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,58 (sa, 2H), 8,67 (sa, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,98-7,91 (m,

40

3H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,13-3,08 (m, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 0,82-0,80 (m, 3H). HPLC (método A), tR 3,02 min (pureza: 93,5 %). CL/EM (método B): 468,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12: sal clorhidrato de 2-(2-metilpiperidin-1-il)-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo**



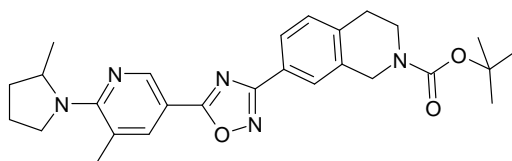
Paso 1: 6-{5-[3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 12** (122 mg; 0,50 mmol) y del **compuesto intermedio 4** (145 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido por la evaporación del solvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 80/20) para obtener el compuesto del título como una espuma de color blanco. HPLC (método A), tR 6,35 min (pureza: 94,8 %).

Paso 2: sal clorhidrato de 2-(2-metilpiperidin-1-il)-5-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo

El compuesto 6-{5-[3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo obtenido a partir del paso 1 se disolvió en DCM (3 ml) y TFA (1 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 horas. La solución se repartió entre EtOAc y NaOH 0,1 M (pH 10) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener un aceite incoloro que se recogió en MeOH (1 ml), Et<sub>2</sub>O (4 ml) y HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 2 ml). Tras agitar durante 30 min, el precipitado se filtró en atmósfera inerte para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,36 (sa, 2H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 9,2, 2 Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,40-3,29 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 1,80-1,57 (m, 6H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 3,81 min (pureza: 95,0 %). CL/EM (método A): 400,3 (M+H)<sup>+</sup>.

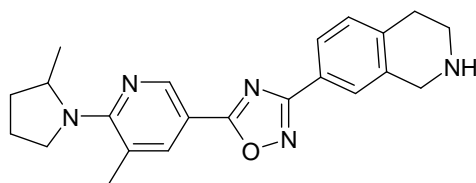
**Ejemplo 13: 7-{5-[5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo**



El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 18** (120 mg; 0,54 mmol) y del **compuesto intermedio 4** (158 mg; 0,54 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida para obtener un aceite de color marrón. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, de 60/40 a 100/0) permitió obtener el compuesto del título como una espuma de color amarillo (212 mg, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (m, 1H), 8-7,99 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 3H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,43 min (pureza: 94,3 %). CL/EM (método B): 476,4 (M+H)<sup>+</sup>.

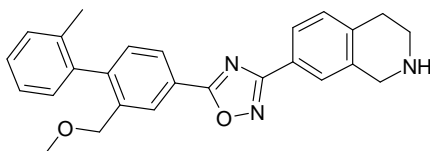
**Ejemplo 14: 7-{5-[5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**





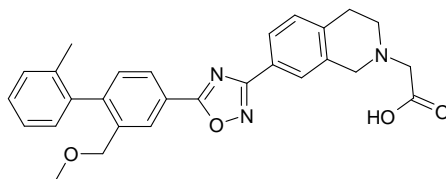
5 A una solución del **ejemplo 14** (196 mg; 0,41 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió TFA (1,27 ml; 16,48 mmol) a 0 °C y se dejó hasta que volviese a TA. Después de 18 horas, la solución se repartió entre DCM y NaOH 1 M (pH 10) y se separaron las dos fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener un aceite amarillo que se recogió en Et<sub>2</sub>O (4 ml) y HCl (1 M en Et<sub>2</sub>O, 2 ml). Tras agitar durante 30 min, el precipitado se filtró para obtener el compuesto del título como un precipitado de color blanco. HPLC (método A), tR 2,01 min (pureza: 92,5 %). CL/EM (método B): 376,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15: sal clorhidrato de 7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**



10 El compuesto se preparó siguiendo el **procedimiento general 3** empezando a partir del **compuesto intermedio 14** (140 mg; 0,55 mmol) y del **compuesto intermedio 4** (159 mg; 0,55 mmol). Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo sólido se trituró en ACN y se filtró. El compuesto se purificó mediante MD-Autoprep y se disolvió en HCl en dioxano (4 M, 2 ml) y se agitó a TA durante 18 h, tras lo cual se eliminaron los solventes al vacío, se trituraron en Et<sub>2</sub>O, se filtraron y secaron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,40 (sa, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 8,02-8 (m, 2H), 7,49-7,28 (m, 5H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,42 (sa, 2H), 4,20-4,18 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,25 (sa, 3H), 3,11 (sa, 2H), 2,03 (sa, 3H). HPLC (método A), tR 4,11 min (pureza: 98,6 %). CL/EM (método B): 412,3 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 16: sal clorhidrato del ácido [7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético**

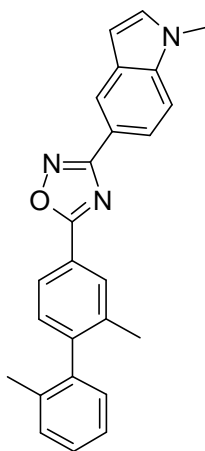


Paso 1: [7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo

25 El compuesto se preparó siguiendo el **procedimiento general 3** empezando a partir del **compuesto intermedio 14** (230 mg; 0,65 mmol) y del **compuesto intermedio 5** (200 mg; 0,65 mmol). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/c-Hex de 10/90 a 80/20). CL/EM (método B): 526,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 2: sal clorhidrato del ácido [7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético

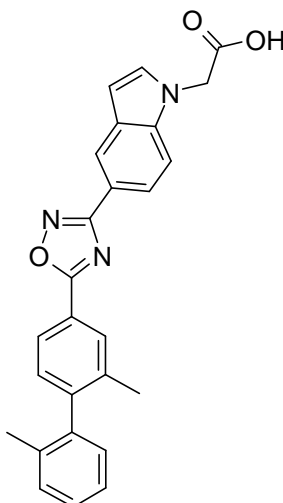
30 El compuesto [7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se disolvió en HCl en dioxano (4 M, 10 ml) y se agitó a TA durante 30 horas. Los solventes se eliminaron al vacío, se añadió Et<sub>2</sub>O y el residuo sólido se filtró, tras lo cual se trituró en CH<sub>3</sub>CN caliente y se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color verde claro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 8,04-8 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,60 (sa, 2H), 4,24-4,13 (m, 4H), 3,60 (sa, 2H), 3,25-3,22 (m, 5H), 2,03 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,47 min (pureza: 93,4 %). CL/EM (método B): 470,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17: 5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-metil-1H-indol**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 6** (94,61 mg; 0,50 mmol) y del **compuesto intermedio 19** (113,14 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 90/10) producía un aceite incoloro que se cristalizó en *n*-hexano para obtener el compuesto del título como sólido de color blanco. HPLC (método A), tR 6,23 min (pureza: 99,5 %). CL/EM (método A): 380,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo comparativo 18: ácido {5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol-1-il}acético**

10



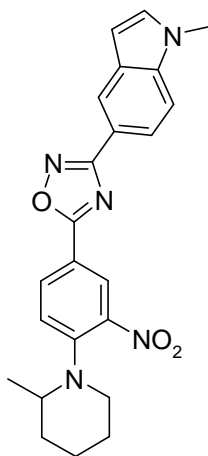
Paso 1: {5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol-1-il}acetato de terc-butilo

15 El compuesto se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 7** (144 mg; 0,50 mmol) y del **compuesto intermedio 19** (113 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 90/10) permitió obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR 6,68 min (pureza: 98,5 %). CL/EM (método A): 480,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 2: ácido {5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol-1-il}acético

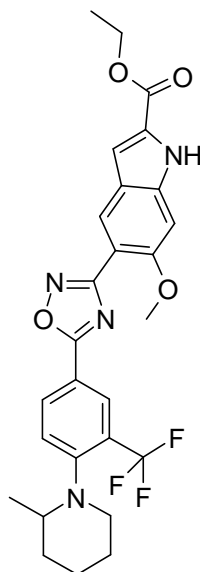
- 5 El compuesto {5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indol-1-il}acetato de terc-butilo obtenido en el paso 1 se recogió en DCM (2 ml), se añadió TFA (0,50 ml) a 0 °C y se permitió que volviera a TA. Después de 6 horas, los solventes se evaporaron al vacío para obtener un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 85/15 a continuación 50/50 + AcOH al 1 %) producía un aceite incoloro que se trituró en una mezcla de Et<sub>2</sub>O y n-hexano para obtener el compuesto del título como sólido de color blanco. HPLC (método A), tR 5,41 min (pureza: 97,1 %). CL/EM (método A): 422,0 (M-H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19: 1-metil-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol**



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 6** (94 mg; 0,50 mmol) y del **compuesto intermedio 20** (132 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 90/10) produjo un aceite de color naranja que se trituró en n-hexano para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja. HPLC (método A), tR 5,91 min (pureza: 96,8 %). CL/EM (método A): 418,1 (M-H)<sup>+</sup>.

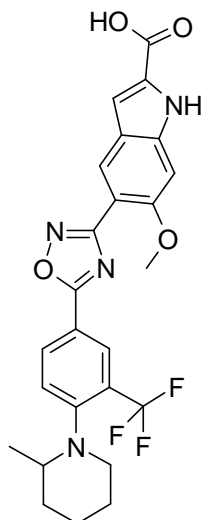
- 15 **Ejemplo 20: 6-metoxi-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-2-carboxilato de etilo**



- 20 El compuesto se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 8** (130 mg; 0,47 mmol) y del **compuesto intermedio 11** (143 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. La evaporación del solvente proporcionaba un sólido de color beis que se lavó sucesivamente con n-pentano, DCM al

25 % en pentano y una pequeña cantidad de MeOH para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. HPLC (método A), tR 6,31 min (pureza: 99,2 %). CL/EM (método A): 529,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21: ácido 6-metoxi-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-2-carboxílico**

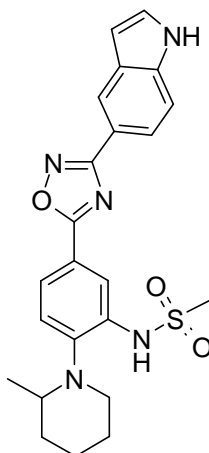


5

A una solución del **ejemplo 20** (71 mg; 0,13 mmol) en THF (4,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (16 mg; 0,67 mmol) (1,50 ml), seguido de agua (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas. La solución se diluyó con NaOH (0,1 M) se lavó con Et<sub>2</sub>O y se acidificó a pH 1 con HCl concentrado (1 M). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y secó a alto vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (56 mg; 83 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (sa, 1H), 11,86 (sa, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,37-8,36 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,63-1,29 (m, 4H), 0,78 (d, J = 6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 5,43 min (pureza: 99,1 %). CL/EM (método A): 501,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 22: N-[5-[3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metanosulfonamida**



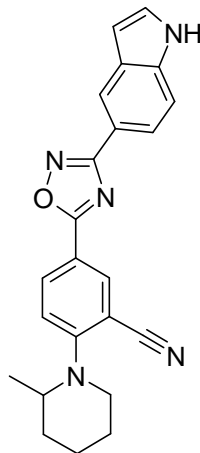
15

El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 9** (87 mg; 0,47 mmol) y del **compuesto intermedio 17** (156 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 60/40) produjo un aceite pegajoso de color amarillo que se trituró en una mezcla de DCM/*n*-pentano y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (sa, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,48-7,47 (m, 1H), 6,63

20

(sa, 1H), 3,23 (sa, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 4H), 1,49-1,44 (m, 2H), 0,81 (d, J = 6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,72 min (pureza: 92,6 %). CL/EM (método A): 452,3 (M+H)<sup>+</sup>.

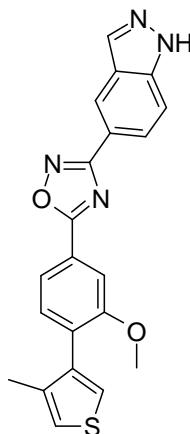
**Ejemplo 23: 5-[3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo**



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 9** (87 mg; 0,47 mmol) y del **compuesto intermedio 12** (122 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-hexano/EtOAc, 70/43) producía un sólido de color blanco que se recristalizó en EtOAc/*n*-pentano para obtener el compuesto del título como sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (sa, 1H), 8,36-8,34 (m, 2H), 8,23 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,60 (sa, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 1,82-1,56 (m, 6H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 5,30 min (pureza: 95,8 %). CL/EM (método B): 382,3 (M-H)<sup>-</sup>.

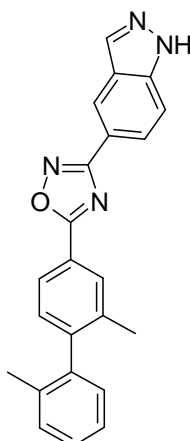
**Ejemplo 24: 5-{5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol**

15



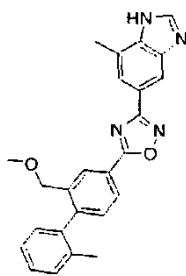
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 10** (120 mg; 0,48 mmol) y del **compuesto intermedio 21** (85 mg; 0,48 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida. El residuo sólido se disolvió en DCM y se precipitó mediante la adición de pentano que tras la filtración proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. HPLC (método A), tR 5,16 min (pureza: 88,0 %). CL/EM (método B): 387,3 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 25: 5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol**



- El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 1** empezando a partir del **compuesto intermedio 10** (93 mg; 0,53 mmol) y del **compuesto intermedio 19** (120 mg; 0,53 mmol). La mezcla de reacción se filtró sobre una columna de SPE-NH<sub>2</sub>, se lavó con THF seguido de la evaporación del solvente a presión reducida.
- 5 El residuo sólido se disolvió en DCM y se precipitó mediante la adición de pentano que tras la filtración proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (sa, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,15-7,12 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). HPLC (método A), tR 5,41 min (pureza: 89,3 %). CL/EM (método B): 365,4 (M-H)<sup>+</sup>.

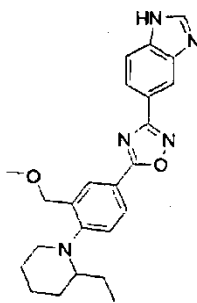
**Ejemplo 26: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-7-metil-1H-benzimidazol**



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 14** (308 mg; 1,2 mmol) y del **compuesto intermedio 3** (228 mg; 1,2 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío.

- 15 La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/c-Hex, de 30/70 a 70/30) proporcionó el compuesto del título como un polvo de color rosado. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,92 (sa, 0,5H), 12,71 (sa, 0,5H), 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,3 Hz: 1H), 8,26-8,12 (m, 2H), 7,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,27-4,14 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,65 (s, 1,5H), 2,62 (s, 1,5H), 2,05 (s, 3H). CL/EM (método B): 409,3 (M-H)<sup>-</sup>, 411,3 (M-H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,11 min (pureza: 100,0 %).

**Ejemplo 27: 5-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-benzimidazol**

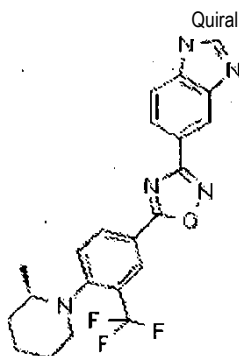


20

El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 22** (377 mg; 1,2 mmol) y del **compuesto intermedio 1** (211 mg; 1,2 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío.

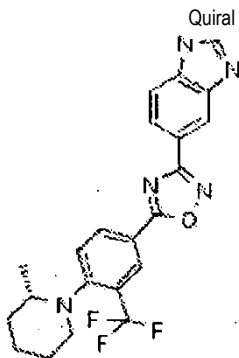
5 La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/c-Hex, de 50/50 a 80/20) proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,76 (sa, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 1,90-1,26 (m, 8H), 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL/EM (método B): 416,4 (M-H)<sup>-</sup>, 418,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 2,72 min (pureza: 100,0 %).

**Ejemplo 28: 5-{5-[4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol**



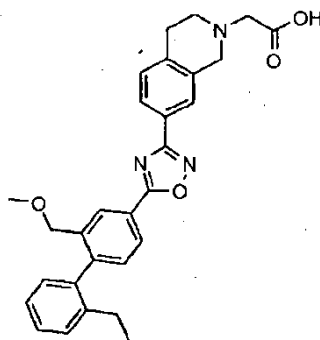
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 3** empezando a partir del **compuesto intermedio 26** (300 mg; 1,04 mmol; 1 eq.) y del **compuesto intermedio 1** (183,98 mg; 1,04 mmol; 1 eq.). Tras la evaporación de los solventes, el residuo sólido se trituroó con ACN, se filtró y secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,78 (ma, 1H), 8,50-8,26 (m, 2H), 8,04-7,68 (m, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 1H), 1,87-1,20 (m, 6H), 0,78 (d, J = 6,1 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 5,03 min (pureza: 98,4 %). CL/EM (método B): 426,3 (M+H)<sup>+</sup>, 428,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29: 5-{5-[4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol**



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 3** empezando a partir del **compuesto intermedio 27** (300 mg; 1,04 mmol; 1 eq.) y del **compuesto intermedio 1** (183,98 mg; 1,04 mmol; 1 eq.). Tras la evaporación de los solventes, el residuo sólido se trituroó con ACN, se filtró y secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,78 (ma, 1H), 8,50-8,26 (m, 2H), 8,04-7,68 (m, 3H), 3,16 (m, 1H); 3,02-2,90 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 1H), 1,87-1,20 (m, 6H), 0,78 (d, J = 6,1 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 5,04 min (pureza: 98,4 %). CL/EM (método B): 426,3 (M+H)<sup>+</sup>, 428,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 30: ácido [7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético**



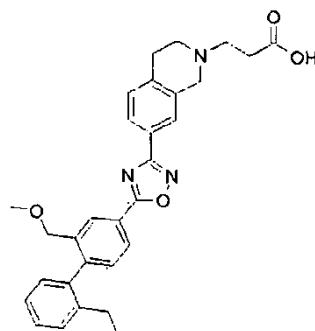
Paso 1: [7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 23** (162 mg; 0,6 mmol) y del **compuesto intermedio 5** (174 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-Hex/(DCM/EtOAc 1:1), de 90/10 a 50/50) permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillento. CL/EM (método B): 541,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,90 min (pureza: 96,1 %).

Paso 2: ácido [7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético

- 10 El compuesto [7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo, obtenido a partir del paso 1 (135 mg; 0,25 mmol; 1 eq.) se disolvió en cloruro de hidrógeno en dioxano (3,13 ml; 4 M; 12,5 mmol; 50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el solvente. El residuo sólido se trituró con ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (93 mg; 72 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,27-4,11 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,28-3,19 (m, 5H), 2,48-2,23 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 484,0 (M-H)<sup>-</sup>; 482,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,25 min (pureza: 98,5 %).

- 20 **Ejemplo 31: ácido 3-[7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico**



Paso 1: 3-[7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 23** (162 mg; 0,6 mmol) y del **compuesto intermedio 25** (182 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío.

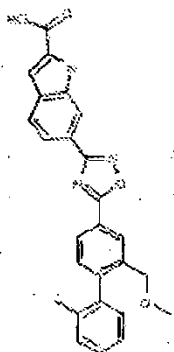
La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-Hex/(DCM/EtOAc 1:1), de 90/10 a 50/50) permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillento. CL/EM (método B): 555,5 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,98 min.

- 30 Paso 2: ácido 3-[7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico



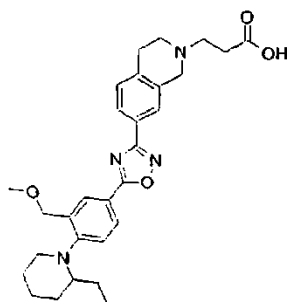
El compuesto 3-[7-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo, obtenido a partir del paso 1 (183,8 mg; 0,33 mmol; 1 eq.) se disolvió en cloruro de hidrógeno en dioxano (4,15 ml; 4 M; 16,6 mmol; 50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el solvente. La purificación con MD-Autoprep proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,76 (sa, 1H), 10,85 (sa, 1H), 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,60 (sa, 2H), 4,24 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,82-3,58 (m, 4H), 3,29-3,18 (m, 5H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,47-2,23 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,4 (M-H)<sup>-</sup>; 498,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,31 min (pureza: 98,5 %).

10 **Ejemplo 32: ácido 6-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-2-carboxílico**



El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 3** empezando a partir del **compuesto intermedio 14** (150 mg; 0,59 mmol; 1 eq.) y del **compuesto intermedio 30** (128,29 mg; 0,59 mmol; 1 eq.). Tras la evaporación de los solventes, el residuo sólido se recrystalizó a partir de MeOH para obtener el compuesto del título (30 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,25 (sa, 1H), 12,15 (sa, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,47-7,11 (m, 6H), 4,23 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). HPLC (método A), tR 5,61 min (pureza: 97,4 %). CL/EM (método B): 426,3 (M+H)<sup>-</sup>, 428,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 33: ácido 3-[7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico**



20 Paso 1: 3-[7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo

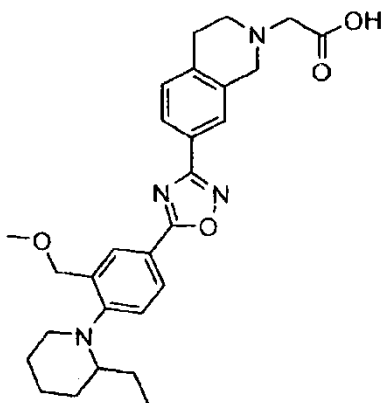
El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 22** (188 mg; 0,6 mmol) y del **compuesto intermedio 25** (182 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío.

25 La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-Hex/(DCM/EtOAc 1:1), de 90/10 a 50/50) permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. CL/EM (método B): 562,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 3,77 min (pureza: 95,0 %).

30 Paso 2: ácido 3-[7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico

El compuesto 3-[7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo, obtenido a partir del paso 1 (95 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) se disolvió en cloruro de hidrógeno en dioxano (2,1 ml; 4 M; 8,47 mmol; 50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el solvente. El residuo sólido se trituró con ACN, se filtró y secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07-7,94 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,55-3,37 (, 7H), 3,29-3,05 (m, 4H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,79- 2,66 (m, 1H), 1,89-1,25 (m, 8H), 0,68 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL/EM (método B): 503,4 (M-H)<sup>-</sup>, 505,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 2,90 min (pureza: 94,4 %).

10 **Ejemplo 34: ácido [7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético**



Paso 1: [7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo

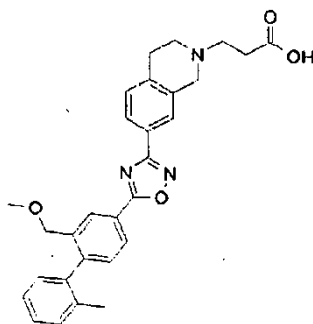
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 22** (188 mg; 0,6 mmol) y del **compuesto intermedio 5** (174 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío.

La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-Hex/(DCM/EtOAc 1:1), de 90/10 a 50/50) permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. CL/EM (método B): 548,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A) tR 3,63 min.

20 Paso 2: ácido [7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético

El compuesto [7-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo, obtenido a partir del paso 1 (176 mg; 0,32 mmol; 1 eq.) se disolvió en cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 ml; 4 M; 16,1 mmol; 50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el solvente. El residuo sólido se trituró con ACN, se filtró y secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color gris (154 mg, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,83 (sa, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07-7,97 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,71-3,5 (m, 8H), 3,41 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 1,89-1,29 (m, 8H), 0,68 (t, 3H). CL/EM (método B): 489,4 (M-H)<sup>-</sup>, 491,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 2,77 min (pureza: 95,6 %).

30 **Ejemplo 35: ácido 3-[7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico**



Paso 1: 3-[7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo

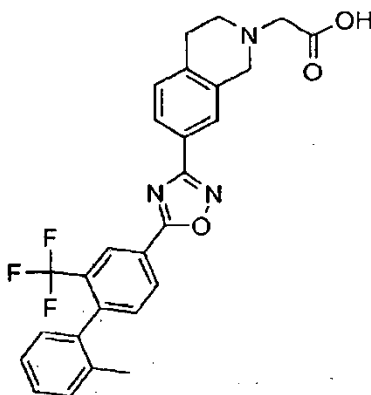
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 14** (154 mg; 0,6 mmol) y del **compuesto intermedio 25** (182 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío.

10 La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-Hex/DCM/EtOAc 1:1), de 90/10 a 50/50 permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 4H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B): 540,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,81 min (pureza: 97,4 %).

Paso 2: ácido 3-[7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico

15 El compuesto 3-[7-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo, obtenido a partir del paso 1 (100 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) se disolvió en cloruro de hidrógeno en dioxano (2,3 ml; 4 M; 9,26 mmol; 50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se eliminó. El residuo sólido se trituró con ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (92 mg; 95 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,78 (sa, 1H), 10,95 (sa, 1H), 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 4,76-4,14 (m, 4H), 3,79-3,39 (m, 4H), 3,29-3,19 (m, 5H), 2,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 482,1 (M-H)<sup>-</sup>; 484,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,09 min (pureza: 96,0 %).

25 **Ejemplo 36: ácido [7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético**



Paso 1: [7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo

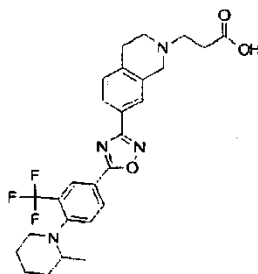
30 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 2** empezando a partir del **compuesto intermedio 24** (168 mg; 0,6 mmol) y del **compuesto intermedio 5** (174 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se

diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación con MD-Autoprep proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. CL/EM (método B): 550,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,95 min.

Paso 2: ácido [7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético

- 5 El compuesto [7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo, obtenido a partir del paso 1 (58 mg; 0,11 mmol; 1 eq.) se disolvió en cloruro de hidrógeno en dioxano (1,3 ml; 4 M; 5,28 mmol; 50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El solvente se eliminó. El residuo sólido se trituroó con ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,60 (sa, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 492,1 (M-H)<sup>-</sup>, 494,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,29 min (pureza: 97,9 %).

**Ejemplo 37: ácido 3-[7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico**



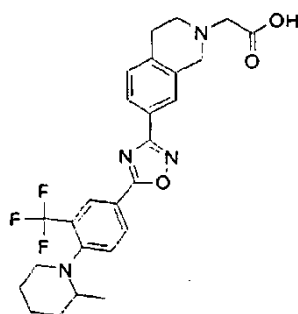
- 15 Paso 1: [7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 3** empezando a partir del **compuesto intermedio 11** (172 mg; 0,6 mmol) y del **compuesto intermedio 25** (182 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-Hex/(DCM/EtOAc 1:1), de 90/10 a 50/50) permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. CL/EM (método B): 572,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 5,37 min (pureza: 95,0 %).

Paso 2: ácido 3-[7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico

- 25 El compuesto 3-[7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo, obtenido a partir del paso 1 (166 mg; 0,29 mmol; 1 eq.) se disolvió en cloruro de hidrógeno en dioxano (3,6 ml; 4 M; 14,54 mmol; 50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y 30 min. Se eliminó el solvente. El residuo sólido se trituroó con ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (123 mg; 72 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,8 (sa, 1H), 11,9 (sa, 1H), 8,44 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,80-4,39 (m, 2H), 3,80-3,13 (m, 8H), 2,99-2,90 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,69-1,27 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 513,2 (M-H)<sup>-</sup>, 515,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,72 min (pureza: 97,7 %).

- 35 **Ejemplo 38: ácido [7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético**



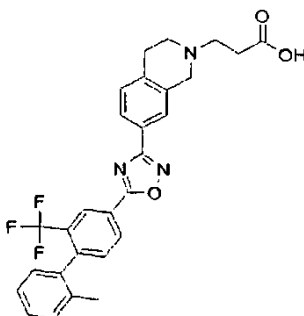
Paso 1: [7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 3** empezando a partir del **compuesto intermedio 11** (172 mg; 0,6 mmol) y del **compuesto intermedio 5** (183 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-Hex/(DCM/EtOAc 1:1), de 90/10 a 50/50) permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. CL/EM (método B): 558,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 5,30 min.

10 Paso 2: ácido [7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acético

15 El compuesto [7-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]acetato de terc-butilo, obtenido a partir del *paso 1* (211 mg; 0,38 mmol; 1 eq.) se disolvió en cloruro de hidrógeno en dioxano (4,7 ml; 4 M; 18,95 mmol; 50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y 30 min. Se eliminó el solvente. El residuo sólido se trituró con ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo claro (165 mg; 76 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,27-3,13 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,69-1,23 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 499,1 (M-H)<sup>-</sup>; 501,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,68 min (pureza: 96,9 %).

20 **Ejemplo 39: ácido 3-[7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico**



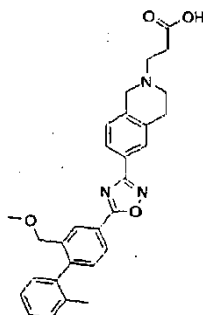
Paso 1: 3-[7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el **procedimiento general 3** empezando a partir del **compuesto intermedio 24** (168 mg; 0,6 mmol) y del **compuesto intermedio 25** (182 mg; 0,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (c-Hex/(DCM/EtOAc 1:1), de 90/10 a 50/50) permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. CL/EM (método B): 565,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 5,00 min (pureza: 95,4 %).

30 Paso 2: ácido 3-[7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoico

El compuesto 3-[7-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]propanoato de terc-butilo, obtenido a partir del paso 1 (136,1 mg; 0,24 mmol; 1 eq.) se disolvió en cloruro de hidrógeno en dioxano (3,0 ml; 4 M; 12,07 mmol; 50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y 30 min. Se eliminó el solvente. El residuo sólido se trituró con ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (105 mg; 80 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,74 (sa, 1H), 10,98 (sa, 1H), 8,55 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,58 (sa, 2H), 3,72-3,19 (m, 6H), 2,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 506,1 (M-H)<sup>-</sup>, 508,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método A), tR 4,35 min (pureza: 98,6 %).

10 **Ejemplo 40: ácido 3-{6-[5-(2-metoximetil-2'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propiónico**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 39**, empezando a partir del **compuesto intermedio 14** y de 3-[6-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)]propanoato de terc-butilo (obtenido siguiendo el mismo procedimiento del **compuestos intermedio 25**, empezando a partir de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo, preparado según *Synthetic Communications* **1995**, 25, 3255-61). Se aisló como un aceite de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,50-7,25 (m, 5H), 7,17 (d, 1H), 4,24 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,10-2,75 (m, 6H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). CL/EM (método B): 482 (M-H)<sup>-</sup>, 484 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método D), tR 17,1 min.

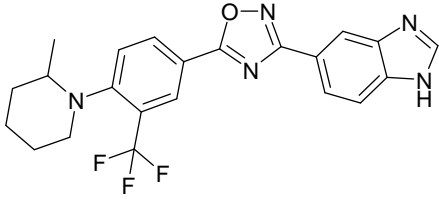
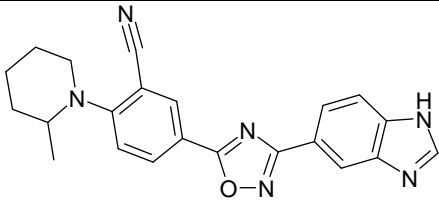
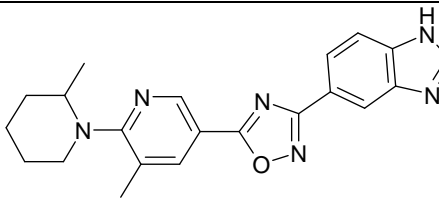
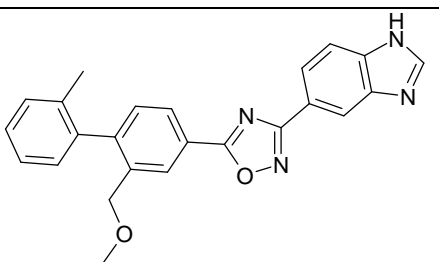
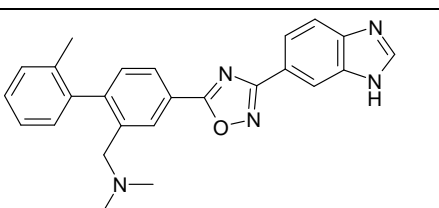
**Ejemplo 41: ensayos *in vitro***

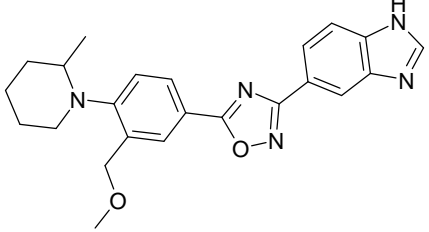
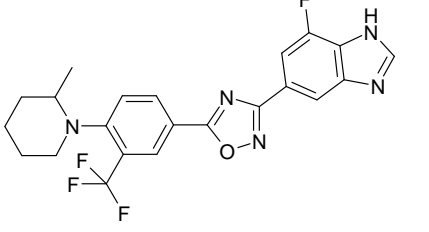
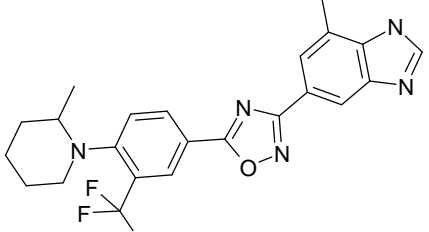
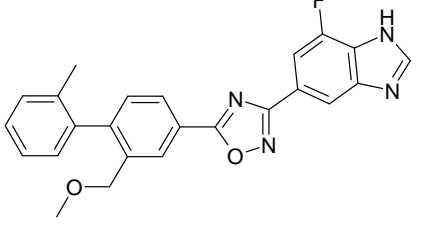
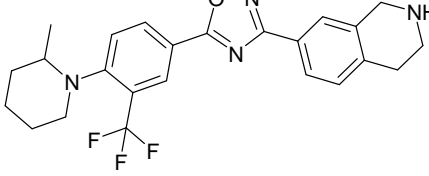
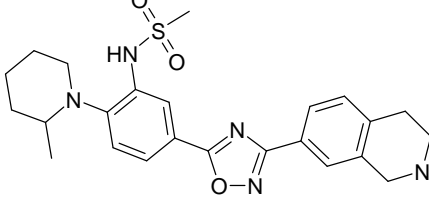
Ensayo de unión al receptor: se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> o S<sub>1</sub>P<sub>3</sub> para su uso en estudios de unión a ligando y a <sup>35</sup>S-GTPγS. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA 2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y en mezcla de inhibidores de proteasas completa 1x (Roche) y se disgregaron a 4 °C mediante descompresión de N<sub>2</sub> usando una bomba de disrupción celular (Parr Instrument). Tras la centrifugación a 1000 RPM durante 10 min a 4 °C, el sobrenadante se resuspendió en tampón A y se centrifugó de nuevo a 19 000 RPM durante 60 min a 4°C. El sedimento se resuspendió a continuación en HEPES 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM (tampón B) y mezcla de inhibidores de proteasas sin EDTA completa 1x y se homogeneizó usando un homogeneizador. Las membranas se ultracongelaron en N<sub>2</sub> líquido y se conservaron a -80 °C. Se añadió [<sup>33</sup>P]esfingosina 1-fosfato (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) a los compuestos del ensayo en DMSO. Las membranas y las microesferas WGA PSA (GE Healthcare) se añadieron hasta obtener un volumen final de 100 µl en placas de 96 pocillos con concentraciones del ensayo de 25 pM o 10 pM con concentraciones del ensayo de [<sup>33</sup>P]esfingosina 1-fosfato 25 pM o 10 pM (respectivamente para S<sub>1</sub>P<sub>1</sub> o S<sub>1</sub>P<sub>3</sub>), HEPES 50 mM, pH 7,5, mgCl<sub>2</sub> 5 mM, NaCl 100 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,4 %, 1-5 µg/pocillo de proteínas y 100 µg/pocillo de microesferas WGA SPA. La unión se realizó durante 60 min a TA en un agitador y la radiactividad unida se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. La unión específica se calculó restando la radiactividad restante en presencia de un exceso de 1000 veces de S<sub>1</sub>P sin marcar. Los datos de unión se analizaron usando el programa GraphPad Prism.

Medidas de la unión de <sup>35</sup>S-GTPγS: las membranas (1 a 10 µg de proteínas) preparadas como se describe anteriormente, se incubaron en placas de centelleo de 96 pocillos (PerkinElmer) con compuestos de ensayo diluidos en DMSO, en 180 µl de HEPES 20 mM, pH 7,4, mgCl<sub>2</sub> 10 mM, 2 µg/pocillo de saponina, BSA sin ácidos grasos al 0,2 % (tampón de ensayo), NaCl 140 nM y GDP 1,7 µM. El ensayo se inició con la adición de 20 µl de [<sup>35</sup>S]-GTPγS 1,5 nM (1100 Ci/mmol; GE Healthcare) en tampón de ensayo. Tras 60 min de incubación a 30 °C en un agitador, las placas se centrifugaron durante 10 min a 2000 RPM. El sobrenadante se desechó y la reactividad unida a membrana se midió en un contador PerkinElmer 1450 MicroBeta. Se realizaron las medias de las muestras por triplicado y se expresaron como % de la respuesta relativa a la activación de S<sub>1</sub>P en ausencia de compuesto (n = 2).

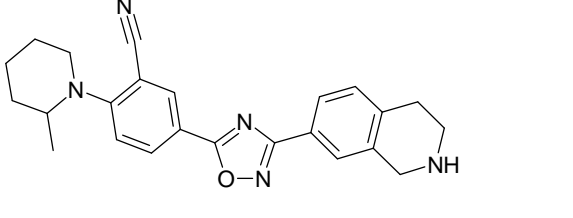
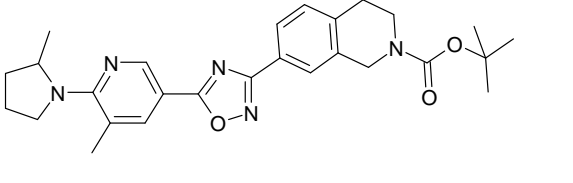
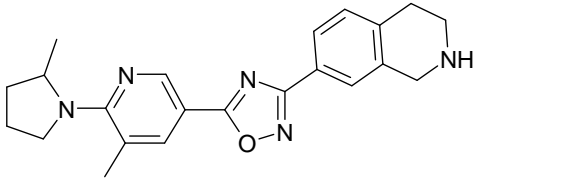
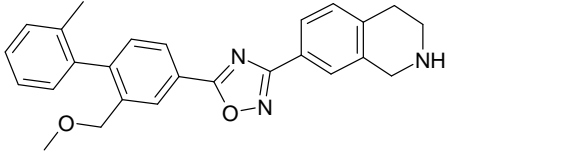
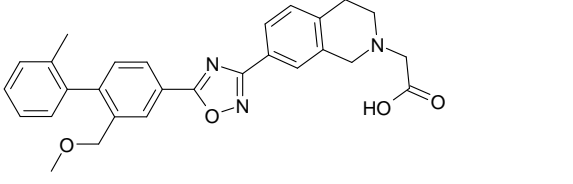
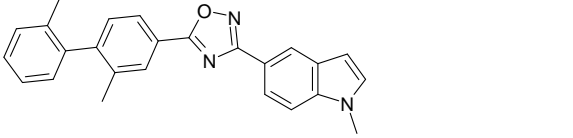
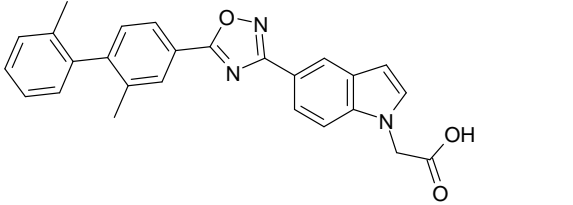
Los compuestos de fórmula I tienen utilidad como agentes inmunorreguladores como demostraba su actividad como agonistas potentes y selectivos del receptor  $S_1P_1$  sobre el receptor  $S_1P_3$  según se midió en los ensayos descritos anteriormente. En particular, los compuestos de fórmula I muestran selectividad por el receptor  $S_1P_1$  sobre el receptor  $S_1P_3$  según se mide mediante la proporción de  $CE_{50}$  del receptor  $S_1P_1$  con respecto a la  $CE_{50}$  del receptor  $S_1P_3$  según se evalúa en el ensayo de unión a  $^{35}S$ -GTP $\gamma$ S descrito anteriormente.

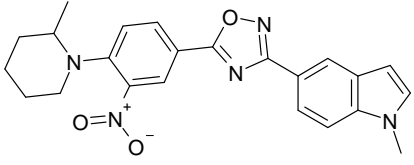
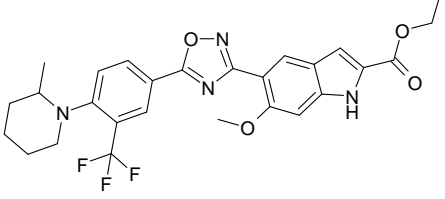
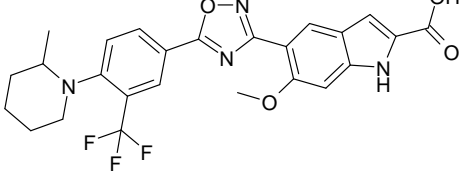
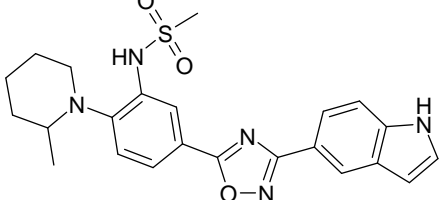
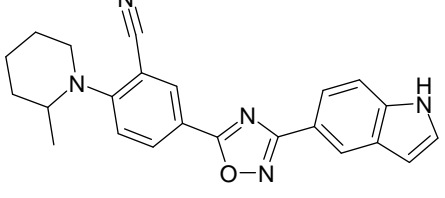
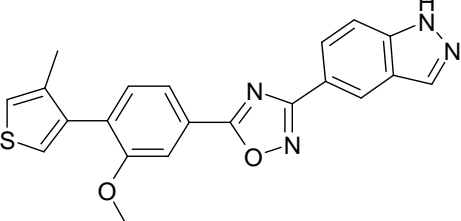
Se han obtenidos los siguientes resultados:

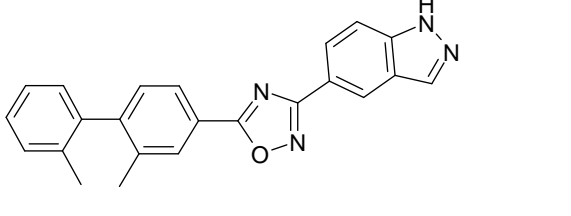
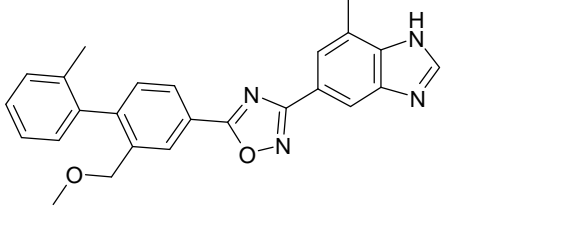
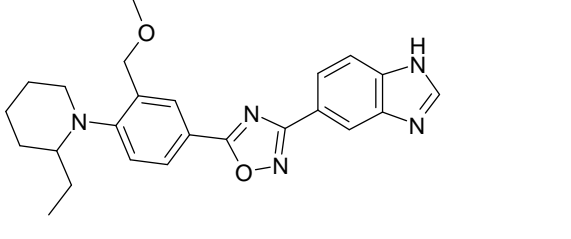
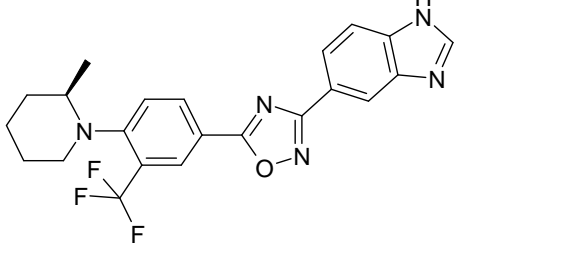
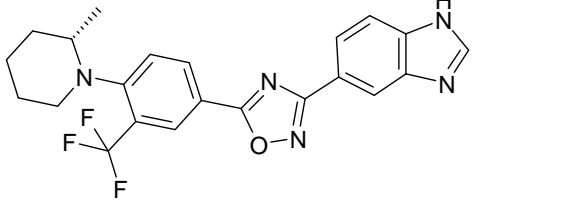
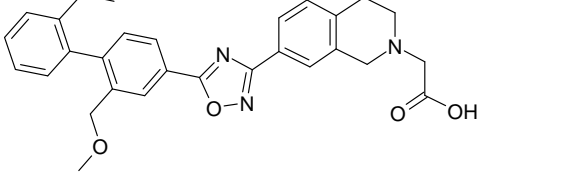
N.º de compuesto	Estructura	$S_1P_1$		$S_1P_3$
		Unión	GTP $\gamma$ S	GTP $\gamma$ S
		Ki ( $\mu$ M)	$CE_{50}$ ( $\mu$ M)	$CE_{50}$ ( $\mu$ M)
1		0,005	0,011	0,621
2		---	0,010	---
3		0,038	0,094	---
4		0,005	0,0084	0,325
5		0,005	0,0034	---

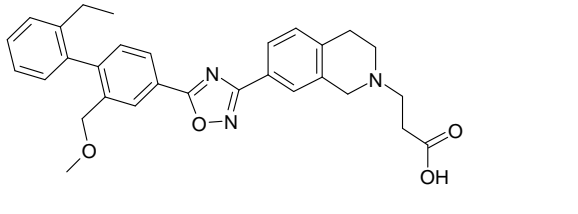
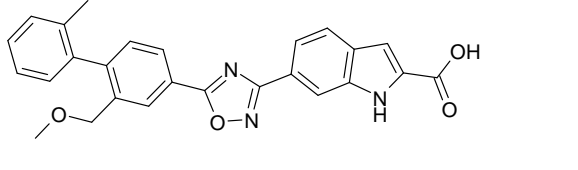
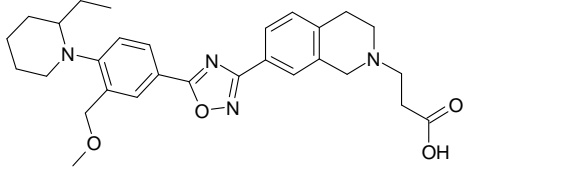
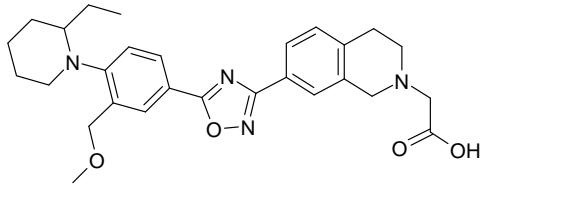
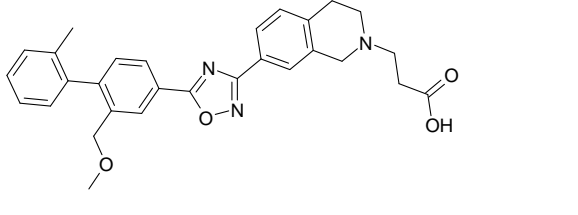
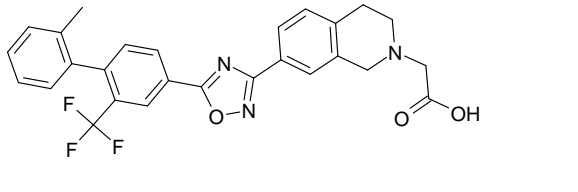
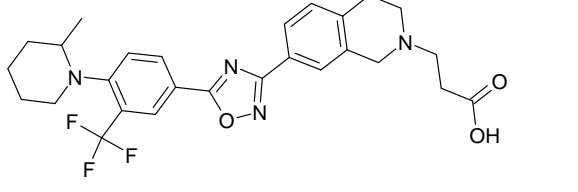
N.º de compuesto	Estructura	S <sub>1</sub> P <sub>1</sub>		S <sub>1</sub> P <sub>3</sub>
6		---	0,0025	---
7		---	0,014	---
8		---	0,007	---
9		---	0,0005	---
10		0,003	0,012	0,584
11		0,004	0,006	0,159

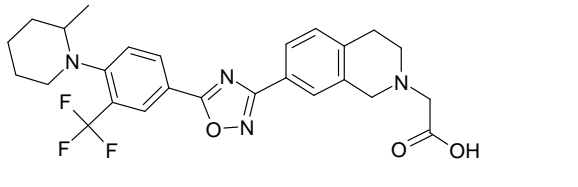
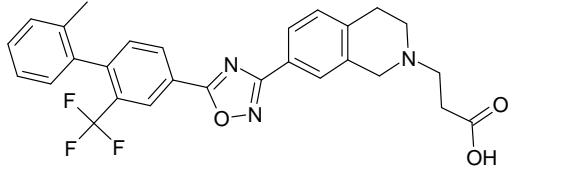
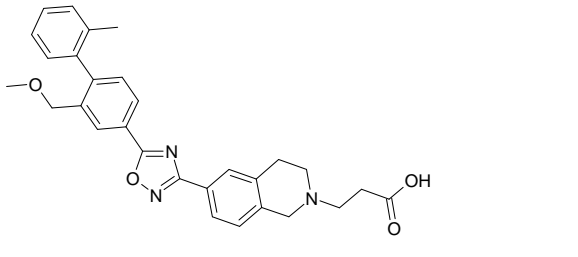


N.º de compuesto	Estructura	S <sub>1</sub> P <sub>1</sub>		S <sub>1</sub> P <sub>3</sub>
12		0,0008	0,009	---
13		---	>20	---
14		---	0,064	---
15		0,001	0,006	---
16		0,0007	0,0021	---
17		---	1,327	---
18		---	3,025	---

N.º de compuesto	Estructura	S <sub>1</sub> P <sub>1</sub>		S <sub>1</sub> P <sub>3</sub>
19		---	1,267	---
20		---	---	---
21		---	0,468	---
22		0,164	0,016	---
23		---	0,042	---
24		0,003	0,004	---

N.º de compuesto	Estructura	S <sub>1</sub> P <sub>1</sub>		S <sub>1</sub> P <sub>3</sub>
25		0,011	0,032	---
26		---	0,0381	---
27		0,00426	0,0170	---
28		---	0,023	---
29		---	0,003	---
30		---	0,00439	---

N.º de compuesto	Estructura	S <sub>1</sub> P <sub>1</sub>		S <sub>1</sub> P <sub>3</sub>
31		---	0,00252	---
32		---	0,0308	---
33		---	0,00089	---
34		---	0,00193	---
35		0,00023	---	---
36		0,00049	---	---
37		0,00075	---	---

N.º de compuesto	Estructura	S <sub>1</sub> P <sub>1</sub>		S <sub>1</sub> P <sub>3</sub>
38		0,0008	---	---
39		0,0006	---	---
40		0,0011	---	---

**Ejemplo 42: Evaluación en modelos animales de la eficacia *in vivo* de agonistas de S<sub>1</sub>P de linfopenia inducida por agonistas de S<sub>1</sub>P en ratones**

5 Los ratones C57BL/6 hembras (Elevage Janvier) (8 semanas de edad) recibieron agonistas de S<sub>1</sub>P. Se obtuvieron muestra de sangre en ratones heparinizados (100 UI/kg, i.p.) mediante punción intracardiaca o retroorbital bajo anestesia con isoflurano de 2 a 120 horas tras el tratamiento con el fármaco. Se contaron los leucocitos (linfocitos y neutrófilos) usando un contador Beckman/Coulter. La calidad de las muestras de sangre se evalúa contando los eritrocitos y las plaquetas.

10 Modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) inducida por MOG en ratones

La EAE se induce en ratones hembras de 9 semanas (C57BL/6, Elevage Janvier) mediante inmunización frente a MOG. Los ratones recibieron toxina pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) mediante administración i.p. y 100 µl de una emulsión que contenía el péptido MOG35-55 (NeoMPS, 200 µg/ratón), *Mycobacterium tuberculosis* (0,25 mg/ratón) en adyuvante completo de Freund (DIFCO), mediante inyección subcutánea en la espalda. Dos días después se proporcionó una inyección adicional de toxina pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) mediante inyección i.p. Tras la inducción de EAE, los ratones se pesaron diariamente y se cuantificó la insuficiencia neurológica usando una escala clínica de 15 puntos en la que se evaluaba la parálisis (cola, patas traseras y patas delanteras), la incontinencia y la muerte.

Puntuación clínica

20 -1- Cola

- Puntuación = 0 ratón normal que mantiene la cola erecta durante el movimiento.

- Puntuación = 1 Si el extremo de la cola está flácida con tendencia a caerse.

- Puntuación = 2 Si la cola está completamente flácida y se arrastra por la mesa.

-2- Patas traseras:

- Puntuación = 0 Ratón normal con caminar enérgico que no arrastra sus patas.

- Puntuación = 1 Cualquiera de las siguientes pruebas es positiva:

5 -a- Prueba de lanzamiento: mientras que se sujeta la cola entre los dedos pulgar e índice, coloque al animal sobre su espalda y observe el tiempo que tarda en ponerse derecho. Un ratón sano se dará la vuelta inmediatamente. Un retraso sugiera debilidad de las patas delanteras.

-b- Coloque al ratón en la parte superior de la jaula y observe si es capaz de cruzar de un lado a otro. Si una o ambas patas se deslizan con frecuencia entre las barras se considera que existe una parálisis parcial.

- Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.

10 - Puntuación = 3 Una o ambas patas delanteras muestran signos de parálisis aunque se conservan algunos movimientos; por ejemplo: el animal puede agarrarse y aferrarse a la cara interna de la parte superior de la jaula durante un momento breve antes dejarse caer.

- Puntuación = 4 Cuando ambas patas están paralizadas y el ratón las arrastra cuando se mueve.

-3 Patas delanteras:

15 - Puntuación = 0 Un ratón normal usa sus patas delanteras para agarrarse y andar de forma activa y mantiene la cabeza erguida.

- Puntuación = 1 Los animales pueden andar aunque es difícil debido a la debilidad en una o ambas patas, por ejemplo, se considera que las patas delanteras son débiles si el ratón tiene dificultad para agarrarse a la cara interna de la parte superior de la caja. Otro signo de debilidad es la caída de la cabeza.

20 - Puntuación = 2 Cuando se paraliza una pata delantera (imposibilidad de agarrarse y el ratón da vueltas alrededor de la pata paralizada). En este momento, la cabeza también ha perdido la mayor parte de su tono muscular.

- Puntuación = 3 El ratón no puede moverse, y el alimento y el agua son inalcanzables.

-4- Vejiga:

Puntuación = 0 Un ratón normal controla completamente su vejiga.

25 Puntuación = 1 Un ratón se considera incontinente cuando la parte inferior de su cuerpo está empapada de orina.

-5- Muerte:

Puntuación = 15

La puntuación final para cada animal se determina sumando todas las categorías mencionadas anteriormente. La puntuación máxima para los animales vivos es 10.

30 A día 12 (primeros signos de parálisis) los ratones se estratificaron en grupos experimentales (n = 10) según la puntuación clínica y la pérdida de peso corporal. El tratamiento semicurativo se inició al día 14.

**Ejemplo 43: preparación de una formulación farmacéutica**

Formulación 1: comprimidos

35 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2: cápsulas

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada 1:1. La mezcla se coloca dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo según la invención por cápsula).

Formulación 3: líquido

- 5 Un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz U. S. N.º 10 mesh y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante en agua y se añade con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

10 Formulación 4: comprimidos

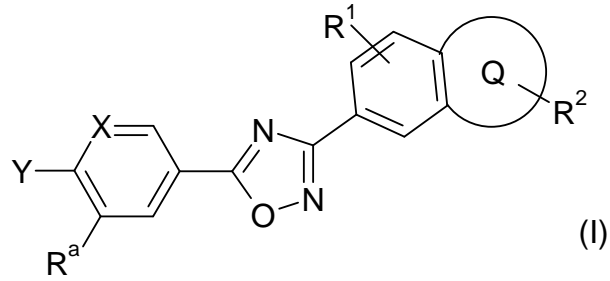
Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

15 Formulación 5: inyección

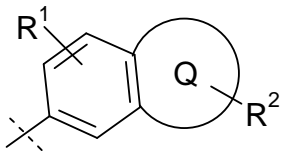
Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):

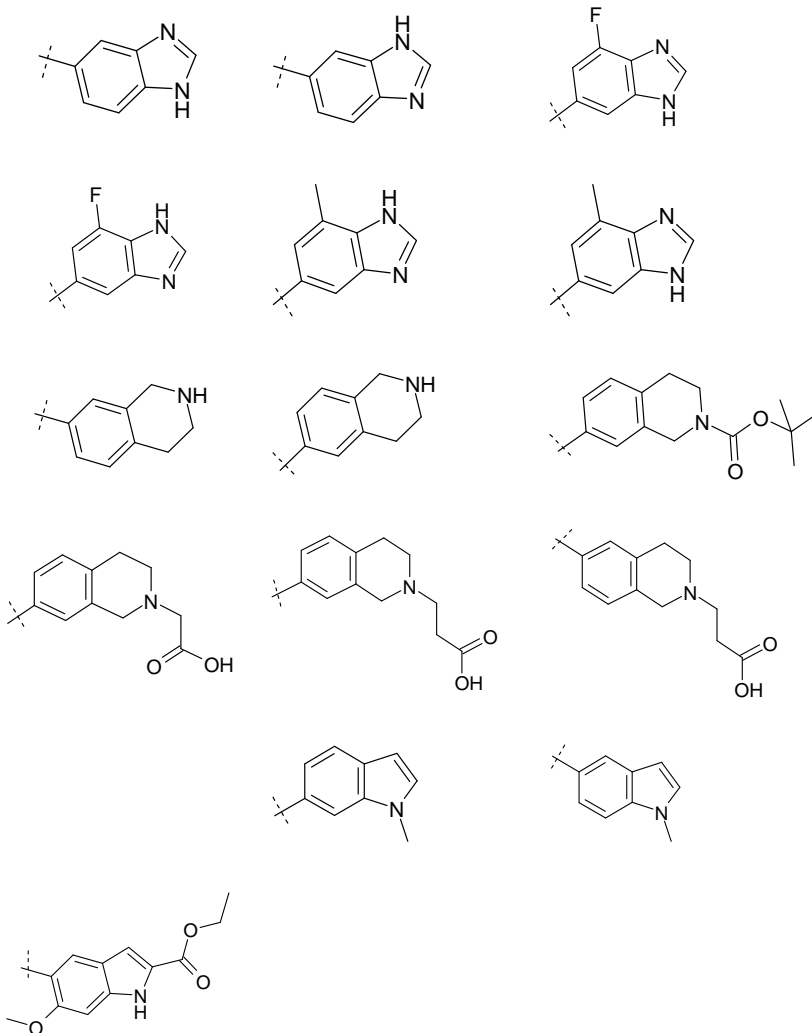


donde el grupo

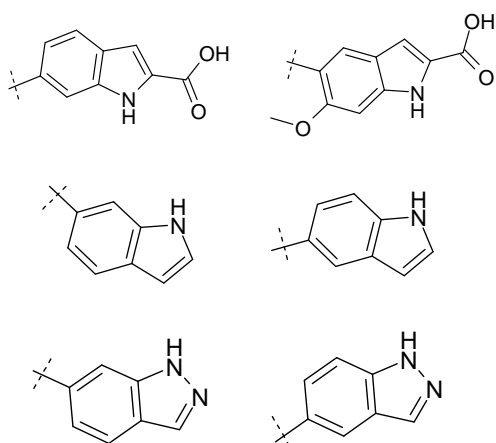


5

indica uno de los siguientes grupos:







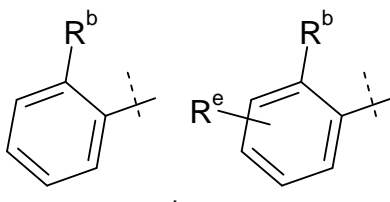
X indica -CH- o -N-,

Y indica Het o Ar;

5  $R^a$  es A, Hal,  $CF_3$ ,  $OR^3$ ,  $OCF_3$ ,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nOA$ ,  $(CH_2)_nOR^3$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $CH_2N(H)_{2-p}(A)_p$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^3)_2$ ,  $SO_2N(R^3)_2$ ,  $(CH_2)_nNR^3SO_2A$ ,  $(CH_2)_nSO_2A$ ,  $(CH_2)_nN(SO_2A)_2$ ,  $NR^3CON(R^3)_2$ ,  $NR^3COA$  o  $NR^3SO_2N(R^3)_2$ ;

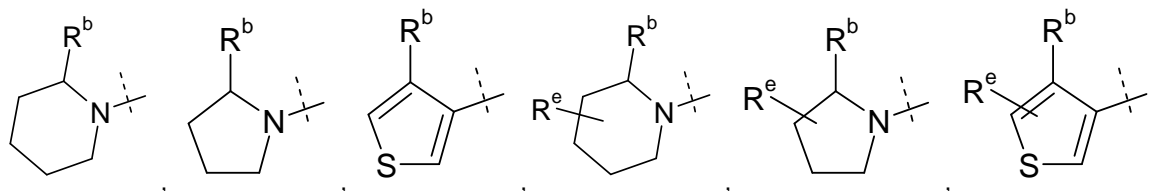
A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal,  $OR^3$ , CN,  $COOR^3$  o  $N(R^3)_2$  y donde uno o más grupos  $CH_2$  no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O,  $NR^3$  o S y/o por grupos  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ;

10 Ar se selecciona a partir de los siguientes grupos:



donde  $R^b$  y  $R^e$  se seleccionan independientemente entre sí a partir de A, OA,  $OR^3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ .

Het indica uno de los siguientes grupos:



15 donde  $R^b$  y  $R^e$  indican independientemente entre sí A, OA,  $OR^3$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ .

Hal es F, Cl, Br o I;

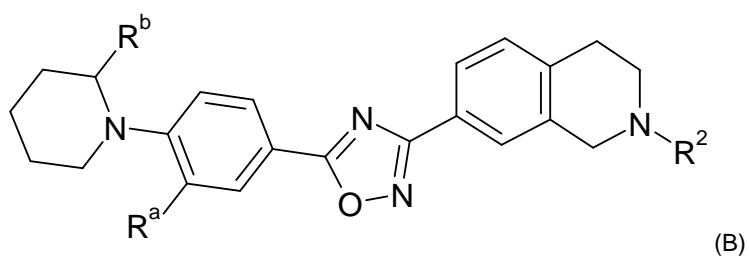
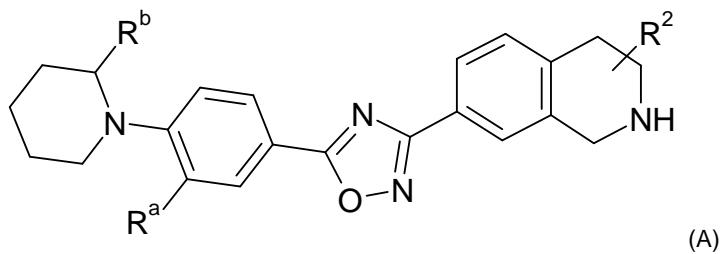
$R^3$  es H o A;

p es 0, 1 o 2;

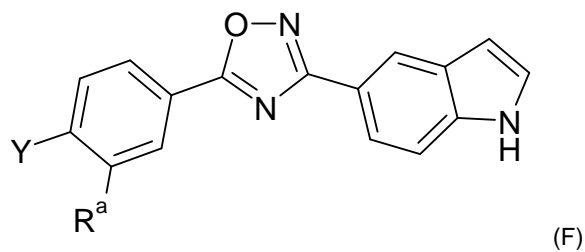
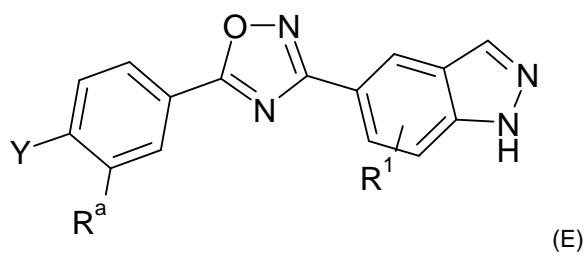
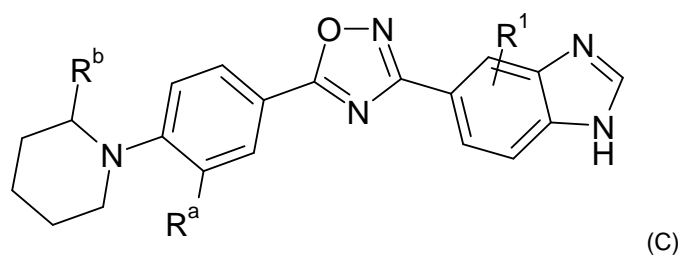
n es 0, 1, 2, 3 o 4;

y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

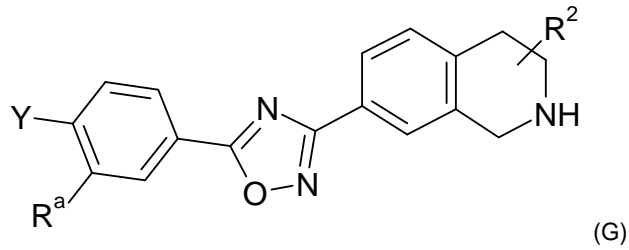
2. Compuestos según la reivindicación 1 seleccionados a partir de las fórmulas (A), (B), (C), (E), (F) y (G):



5



10



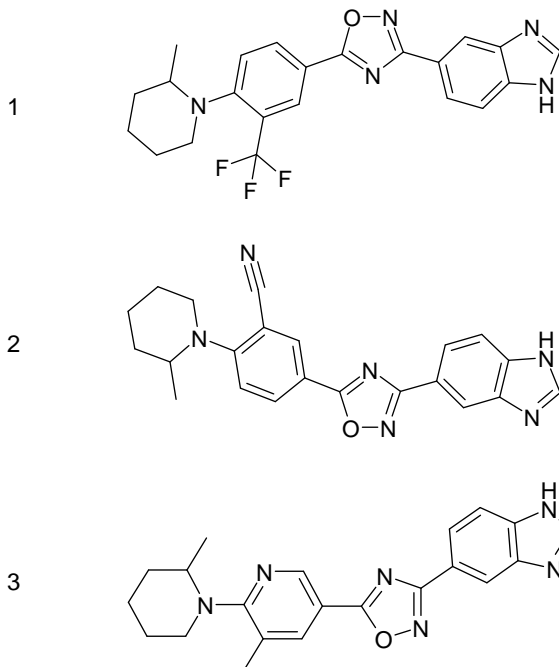
donde Y, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se define en la reivindicación 1,

y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 donde R<sup>a</sup> se selecciona a partir de los siguientes grupos: -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CN, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>.
- 10 4. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3 donde R<sup>b</sup> se selecciona a partir de los siguientes grupos: -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionados a partir del siguiente grupo:

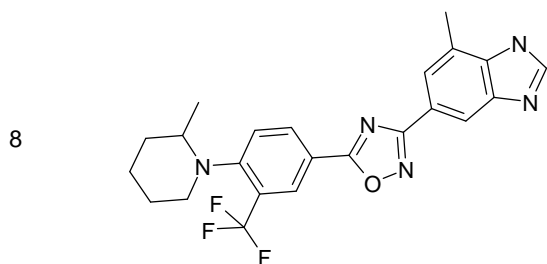
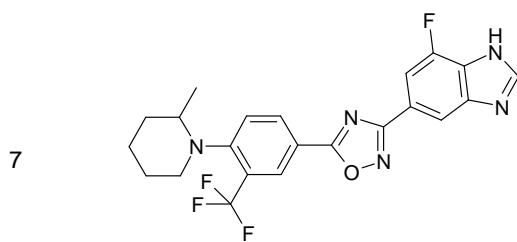
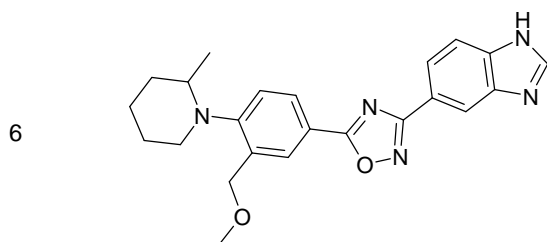
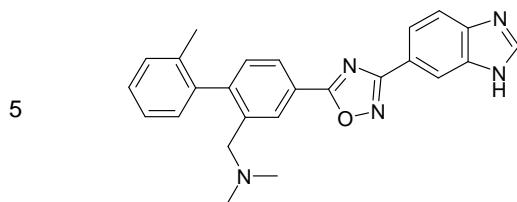
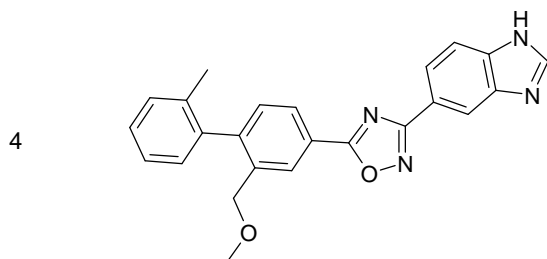
N.º de compuesto

Estructura



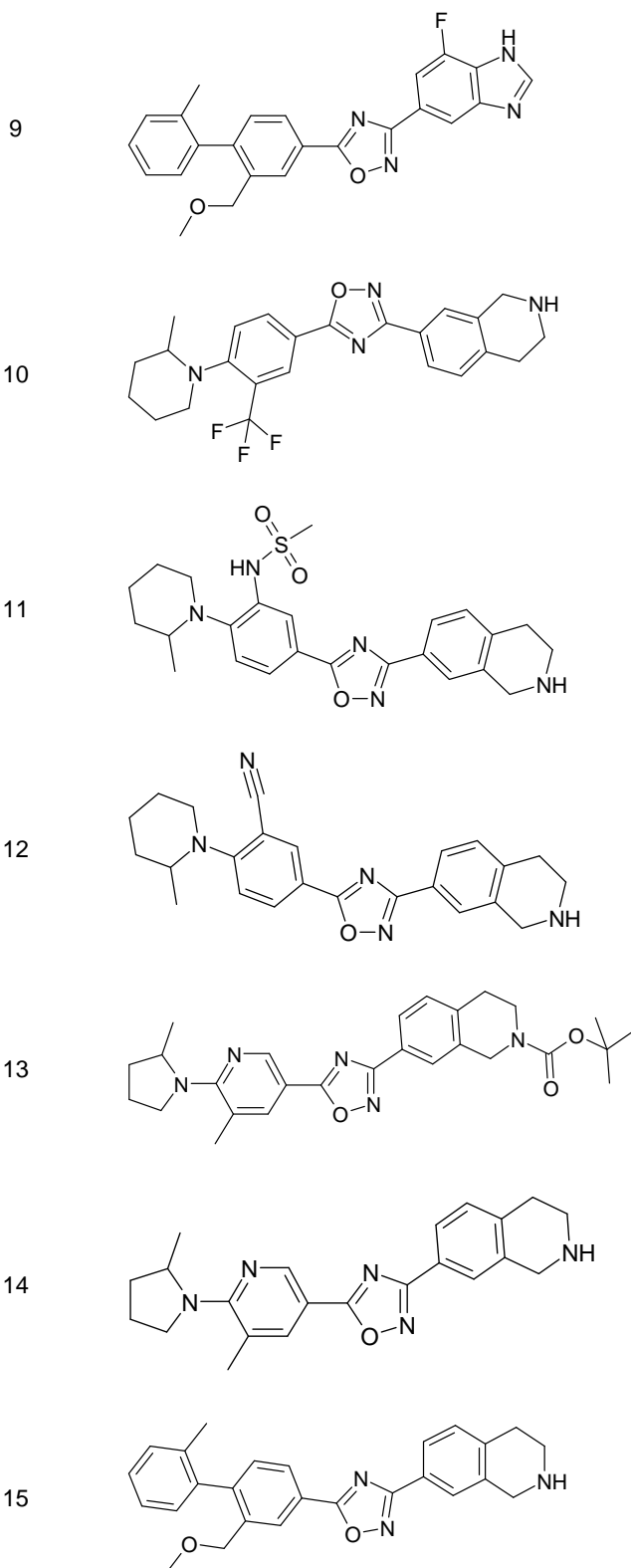
N.º de compuesto

Estructura



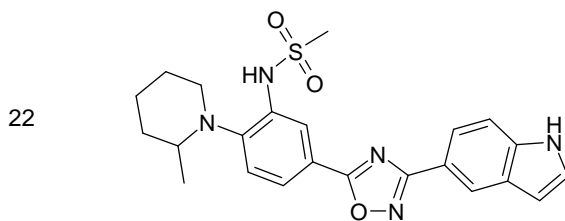
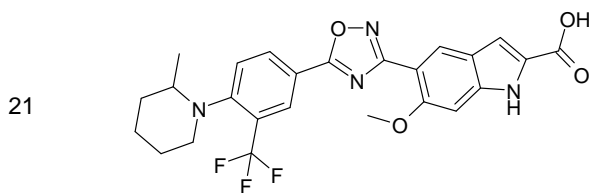
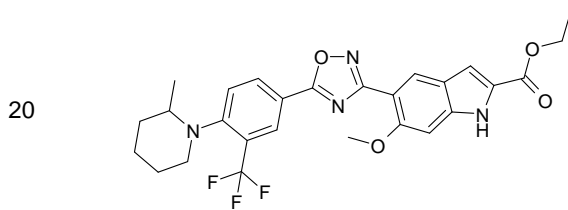
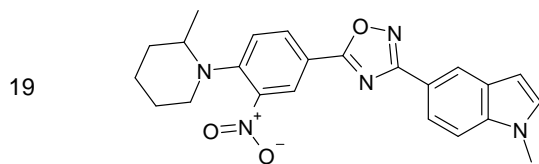
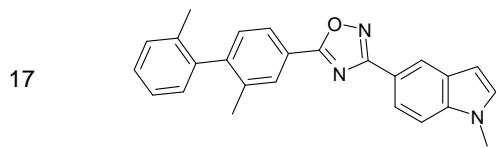
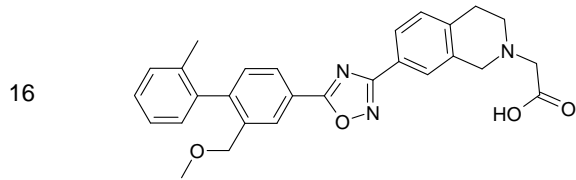
N.º de compuesto

Estructura



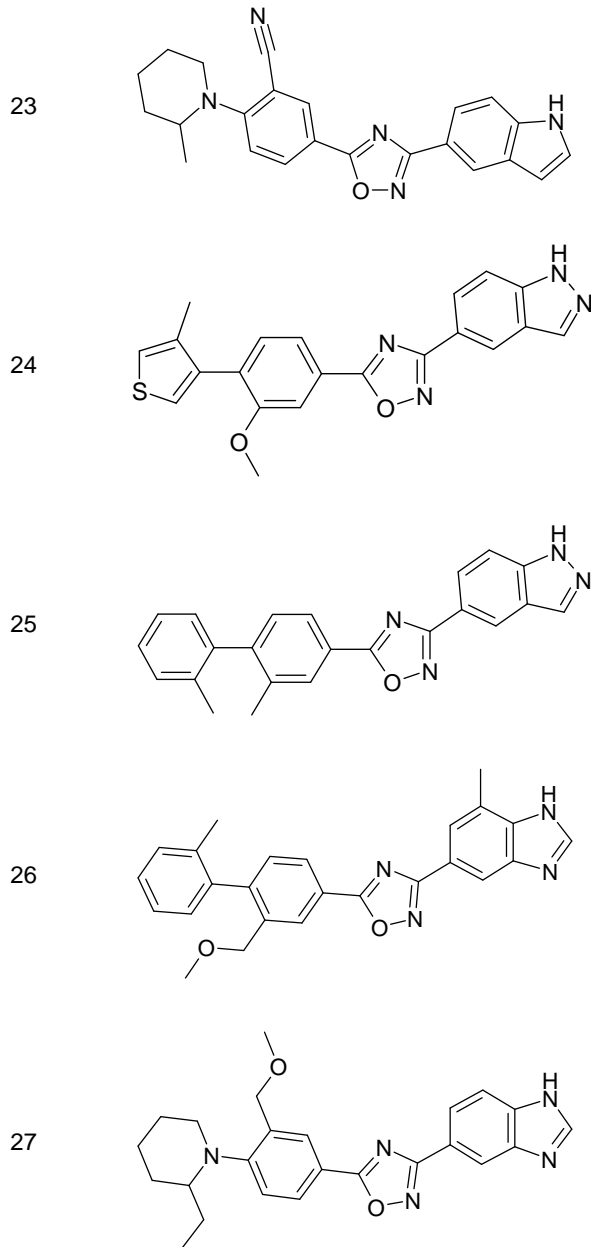
N.º de compuesto

Estructura



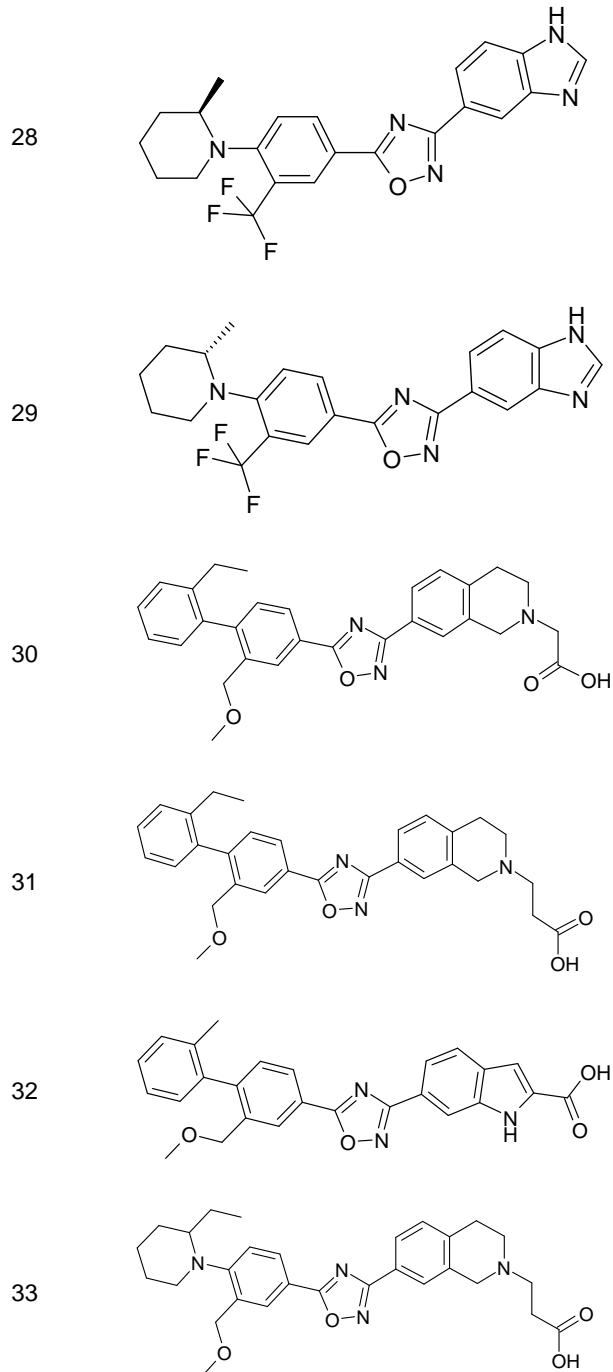
N.º de compuesto

Estructura



N.º de compuesto

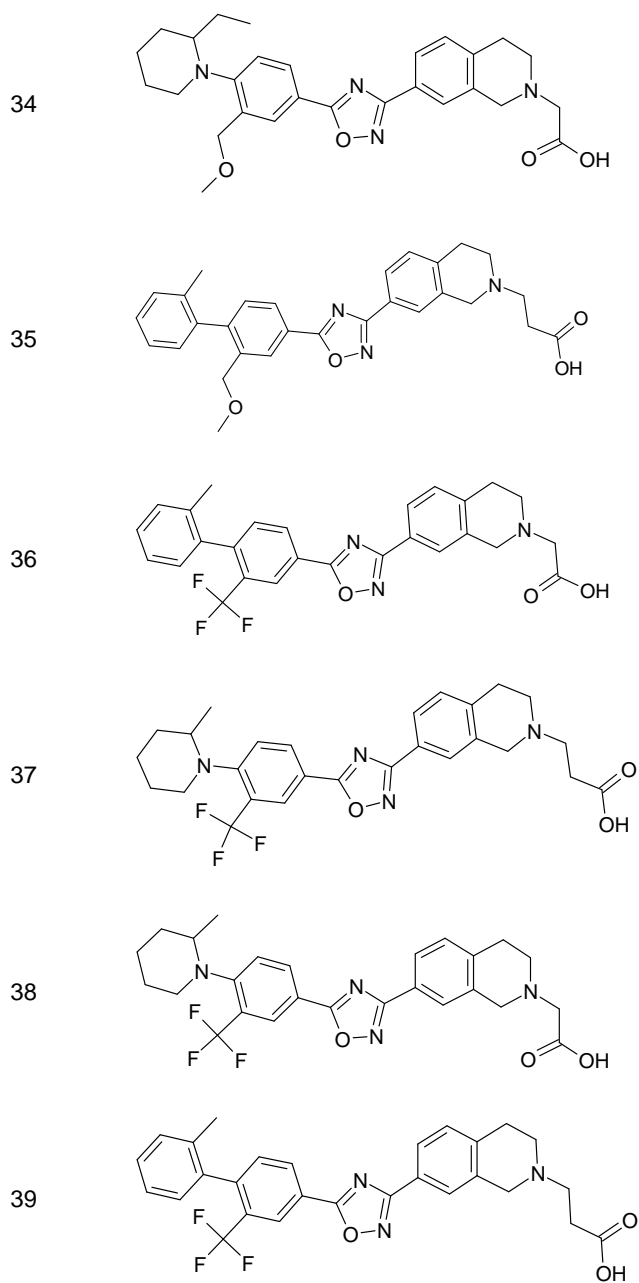
Estructura





N.º de compuesto

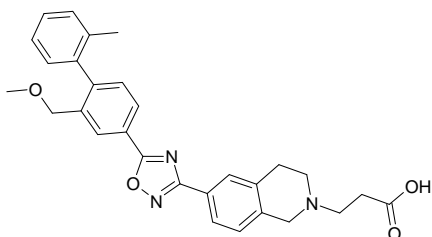
Estructura



N.º de compuesto

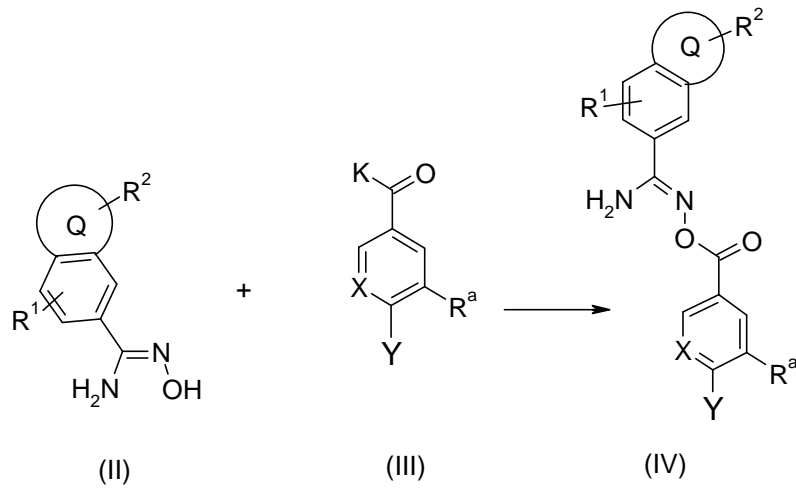
Estructura

40



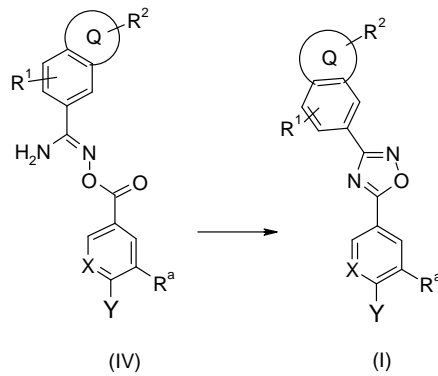
y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.
7. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.
- 10 8. Un kit que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.
9. Uso de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para al tratamiento y/o prevención de enfermedades.
- 15 10. Uso de compuestos según la reivindicación 9 y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para al tratamiento y/o prevención de trastornos asociados a esfingosina-1-fosfato.
11. Uso de compuestos según una o más de las reivindicaciones 9 o 10, y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para al tratamiento y/o prevención de una anomalía inmunorreguladora.
- 20 12. Uso según la reivindicación 11, en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada a partir del grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampollosa, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, asma, rechazo de trasplante de órgano o médula ósea o enfermedad de injerto contra huésped.
- 25 13. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende los dos pasos siguientes:
- 30 i) Adición de la amidoxima de arilo (II) con compuestos de fórmula (III)

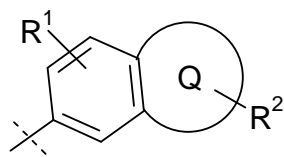


y

ii) ciclación de compuestos de fórmula (IV) para proporcionar compuestos de fórmula (I)



5



donde el grupo Cl.

X e Y son como se define en la reivindicación 1 y donde K indica OH o

14. Compuestos de fórmula (I) según uno o más de las reivindicaciones 1 a 5 que tienen una  $CE_{50}$  en  $GTP\gamma S$  para la unión al receptor  $S_1P^1$  de menos de aproximadamente  $5 \mu M$ .