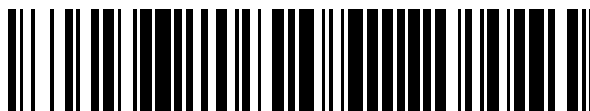


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 877**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 08804975 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2193126**

54 Título: **Compuestos diaril-oxadiazol**

30 Prioridad:

04.10.2007 EP 07117925

09.10.2007 US 998136 P

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

09.10.2015

73 Titular/es:

MERCK SERONO S.A. (100.0%)

CENTRE INDUSTRIEL

1267 COINSINS, CH

72 Inventor/es:

MONTAGNE, CYRIL;

QUATTROPANI, ANNA;

SAUER, WOLFGANG y

BOMBRUN, AGNÈS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 547 877 T3

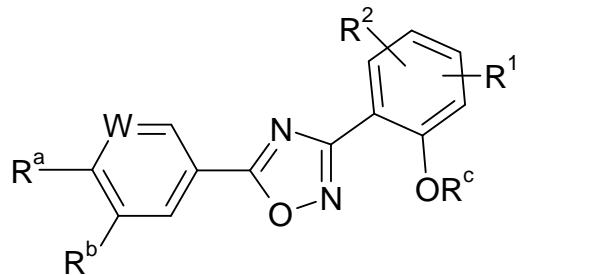
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos diaril-oxadiazol

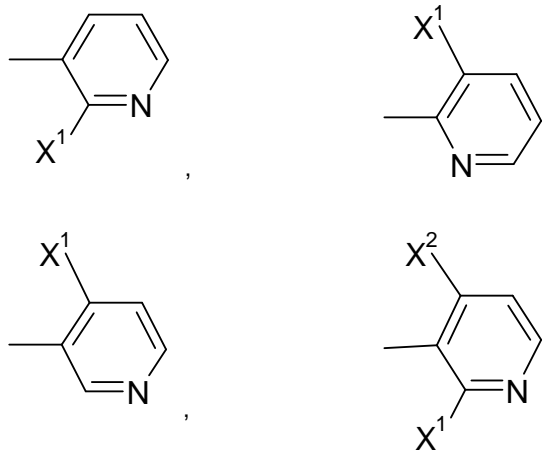
La presente invención se refiere a compuestos diaril-oxadiazol, su uso como medicamentos y su uso para el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

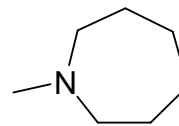
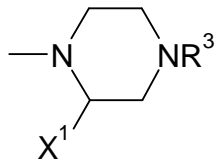
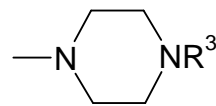
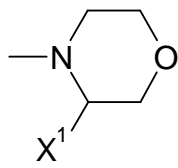
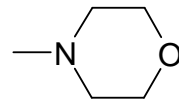
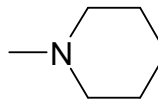
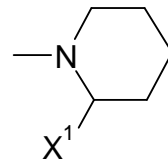
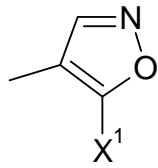
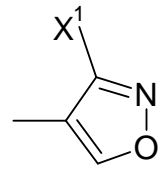
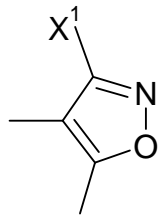
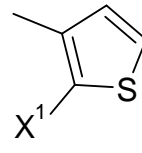
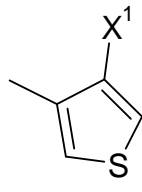
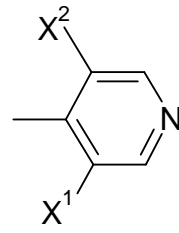
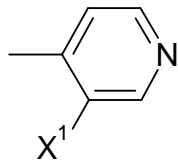
5 En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):

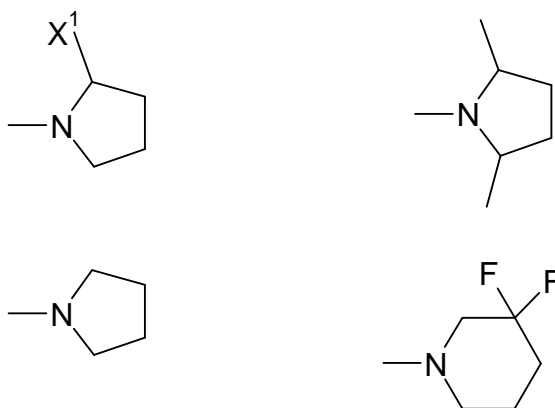


donde

- R¹ y R² indican H,
- W indica CH o N,
- 10 R^a es Het,
- R^b es H, A, Hal, CF₃, OCF₃, OR³, CN, NO₂, (CH₂)_nN(R³)₂, OA, (CH₂)_nSO₂N(R³)₂, (CH₂)_nNR³SO₂A, (CH₂)_nN(SO₂A)₂, NR³CON(R³)₂, NR³COA o (CH₂)_nSO₂R³,
- R^c es metilo, etilo o CF₃,
- 15 A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos, preferiblemente todos los átomos de H, pueden estar sustituidos por Hal, especialmente F, o 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más, preferiblemente 1 a 7 grupos CH₂ no adyacentes, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos con 3-7 átomos de C del anillo,
- Hal es F, Cl, Br o I,
- 20 Het indica uno de los siguientes grupos:







X^1, X^2 indican independientemente entre sí F, OCH₃, CH₃, CF₃, OCF₃, OH, NO₂, CN y/o fenilo,

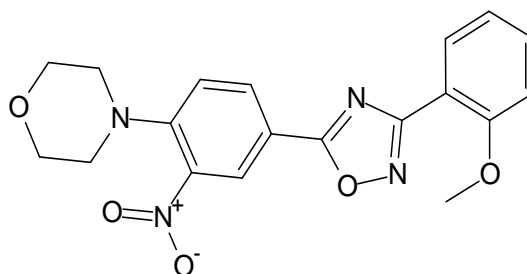
R^3 es H o A

y

5 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

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

con la condición de que el compuesto no sea 4-[4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5il]-2-nitrofenilo].



10 Los compuestos de fórmula (I) se unen preferiblemente a receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P). S1P 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 (S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅, 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 que están bien conservados en humanos y en especies de roedores.

15 S1P participa en diversas funciones celulares, como la supervivencia, la proliferación y las respuestas inmunológicas. Los compuestos de la presente invención actúan preferiblemente como agonistas del receptor S1P₁/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.

25 FTY720 o fingolimod, un agonista no selectivo de S1P₁, 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.

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 ampoloso, 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 S1P₁ con propiedades farmacológicas y/o de otro tipo mejoradas.

La presente invención utiliza compuestos de fórmula (I) y derivados, sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que está implicada la inhibición, activación, regulación y/o modulación de la señal de transducción del receptor S1P₁.

De este modo, la presente invención comprende preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor S1P₁/Edg1, que tiene especialmente selectividad por el receptor S1P₃/Edg3. Un agonista selectivo del receptor S1P₁/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.

Los compuestos diaril-oxadiazol según la fórmula (I) se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente asequibles 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.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:

ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), μ M (micromolar), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), BOC (terc-butoxicarbonilo), CBZ (carbobenzoxi), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), conc. (concentrado), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCE (dicloroetano), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), acetato de etilo (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), Fmoc (fluorenilmetiloxycarbonilo), HATU (dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio hexafluorofosfato), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter de metil terc-butilo), Mtr. (4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo), MO (microondas), NaHCO₃ (bicarbonato sódico), NaBH₄ (borohidruro sódico), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), Pd(PPh₃)₄ (tetrakis(trifenilfosfina)paladio), POA (fenoxiacetato), PyBOP[®] (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), tR (tiempo de retención), sat. (saturado), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

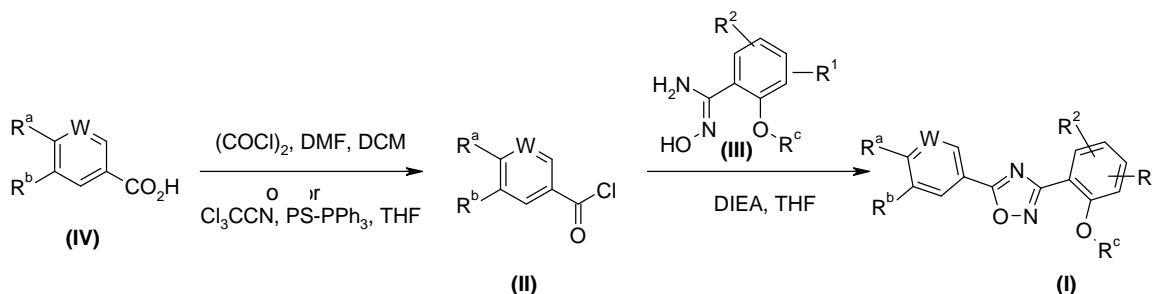
Dependiendo de la naturaleza de R^a, R^b, R^c, R¹, R² y W se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el proceso ilustrado en los esquemas siguientes, R^a, R^b, R^c, R¹, R² y W son como se define anteriormente en la descripción.

En general, los compuestos diaril-oxadiazol según la fórmula (I) de esta invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente asequibles. 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 más adelante en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula (I).

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar conjugando una arilamidoxima de fórmula (III) y un ácido arilcarboxílico de fórmula (IV) (o un derivado activado de los mismos, por ejemplo de fórmula (II) y deshidratando el compuesto intermedio resultante, donde R^a, R^b, R^c, R¹, R² y W son como se define anteriormente, como se describe en el esquema 1. Más adelante, en los ejemplos, se proporcionan protocolos generales para

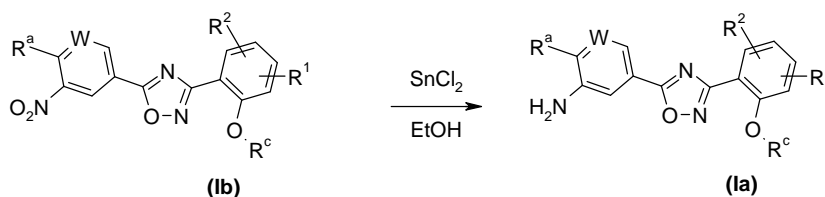
dichas conjugaciones y deshidrataciones utilizando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar un oxadiazol a partir de un ácido arilcarboxílico y una arilamidoxima, formando un derivado ácido como un cloruro de ácido mediante la reacción del ácido carboxílico con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o tricloroacetnitrilo y una fosfina adecuada (p. ej., trifenilfosfina con soporte de polímero) en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de 20 °C a 200 °C durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h. El cloruro de ácido obtenido se puede conjugar con una amidoxima de fórmula (III) y el compuesto intermedio resultante se puede deshidratar en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM o piridina en un solvente adecuado como DCM, THF o tolueno a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 200 °C, preferiblemente 150 °C durante un tiempo que oscila de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 h, preferiblemente 30 minutos. Alternativamente, pueden usarse agentes de conjugación como, pero sin limitaciones, la sal de 1-alkil-2-cloropiridinio con soporte de polímero (reactivo de Mukaiyama con soporte de polímero), yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (reactivo de Mukaiyama), EDC o HATU en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 1



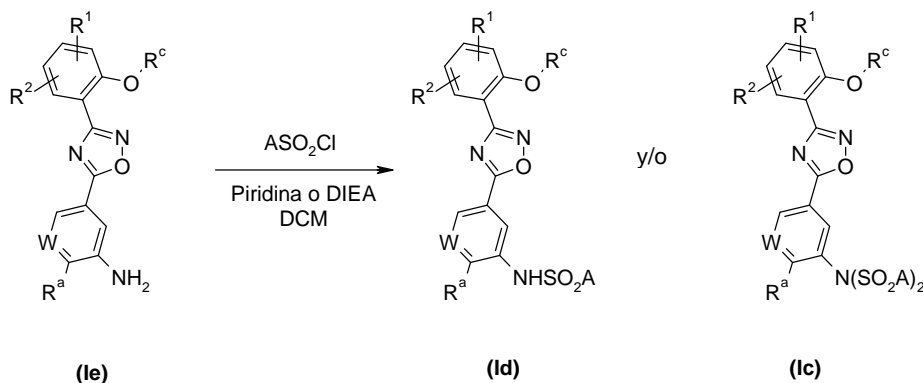
Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (Ib) como se describe en el esquema 2 mediante la reducción del grupo nitro a una amina, usando hidrógeno (que se puede generar *in situ* a partir de formato de amonio o ácido fórmico) en presencia de un catalizador metálico como Pd/C o níquel Raney, o usando agentes reductores como cloruro de hierro o de estaño(II), o usando hidruros metálicos como hidruro de litio y aluminio, en un solvente adecuado como un alcohol inferior, agua, THF, dioxano o éter, o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila entre aproximadamente -100 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 80 °C, durante unas horas.

Esquema 2



Se pueden obtener compuestos de fórmula (Ic) y/o (Id) a partir de compuestos de fórmula (Ie) como se describe en el esquema 3, mediante sulfonilación del grupo amino, usando alquilsulfonilcloruros. Esta reacción se puede realizar en ausencia o presencia de una base como TEA, DIEA o piridina, en un solvente adecuado como DCM, DCE, THF, dioxano, DMF o DMA, o una mezcla de los mismos. Esta reacción se realiza preferiblemente a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C, durante unas horas.

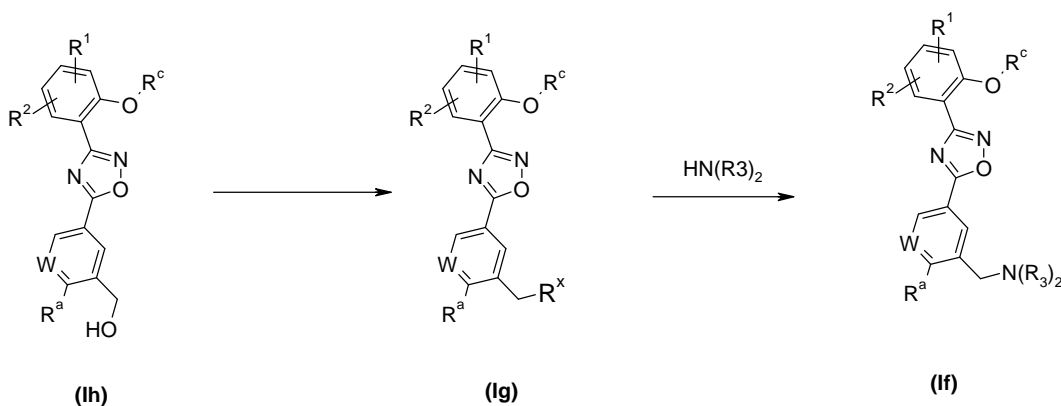
Esquema 3



Se pueden obtener compuestos de fórmula (lf) a partir de compuestos de fórmula (lh) como se describe en el esquema 4 mediante la transformación del resto hidroxilo en un grupo saliente como, pero sin limitaciones, alquil o arilsulfonatos o halógenos (preferiblemente Cl, Br y I). El compuesto intermedio obtenido (lg) se hace reaccionar a continuación con una amina de fórmula $HN(R^3)_2$ en ausencia o presencia de una base como TEA, DIEA o piridina, en un solvente adecuado como DCM, DCE, THF, dioxano, DMF o DMA, o una mezcla de los mismos. Esta reacción se realiza preferiblemente a una temperatura que oscila de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C, durante unas horas, preferiblemente de 1 a 5 horas.

5

Esquema 4



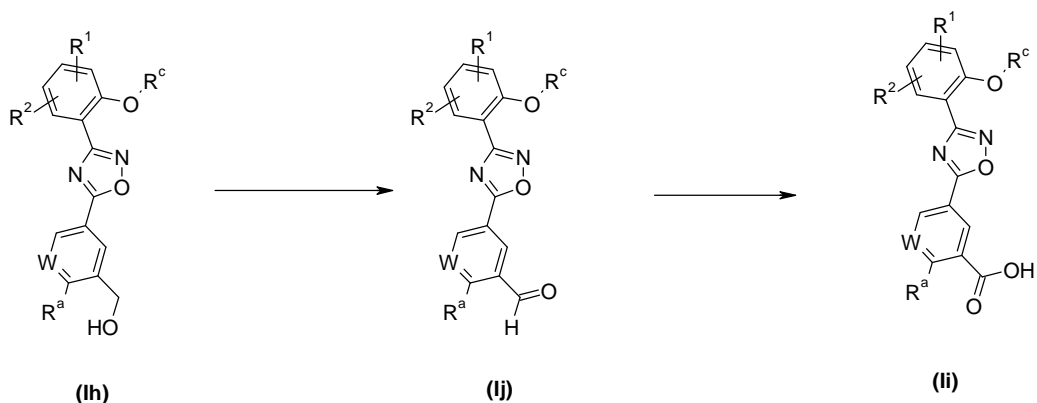
R^x indica hal, alquilsulfonato o arilsulfonato

15

20

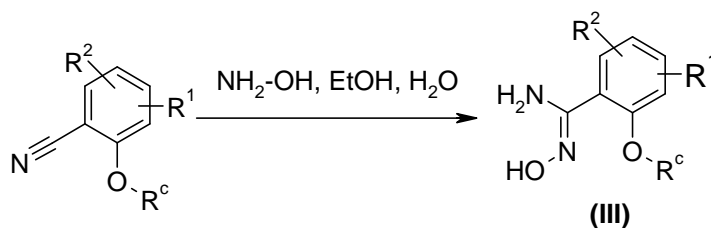
Los compuestos de fórmula (li) se pueden obtener a partir de compuesto de fórmula (lh) mediante un paso de oxidación usando reactivos como $KMnO_4$ o $K_2Cr_2O_7$. Se pueden obtener compuestos de fórmula (li) mediante un procedimiento de dos pasos como se describe en el esquema 5. El primer paso es la transformación del resto $-CH_2OH$ en un aldehído ($-CHO$) usando condiciones convencionales como, pero sin limitaciones, MnO_2 u oxidación de Swern. El segundo paso consiste en hacer reaccionar el compuesto intermedio (lj) con un oxidante como clorito sódico. Esta reacción se puede realizar en presencia o ausencia de una base como dihidrógeno fosfato sódico, en un solvente adecuado como agua, THF, dioxano o una mezcla de los mismos. Esta reacción se realiza preferiblemente a una temperatura que oscila de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C, durante unas horas, preferiblemente de 10 a 40 horas.

Esquema 5



- 5 Los compuestos de fórmula (III), donde R^1 , R^2 y R^c se definen como anteriormente, se pueden obtener como se describe en el esquema 6 haciendo reaccionar un derivado aril nitrilo disponible en el mercado con hidroxilamina en un solvente adecuado como agua, MeOH, EtOH o una mezcla de los mismos, preferiblemente EtOH a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de 20 °C a 60 °C durante unas horas.

Esquema 6



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

N'-hidroxi-2-metoxibencenocarboximidamida

N'-hidroxi-2-(trifluorometoxi)bencenocarboximidamida

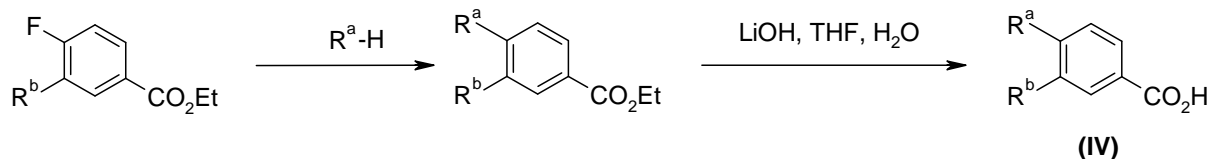
2-etoxi-N'-hidroxibencenocarboximidamida

5-fluoro-N'-hidroxi-2-metoxibencenocarboximidamida

- 15 se describe más en particular en los ejemplos.

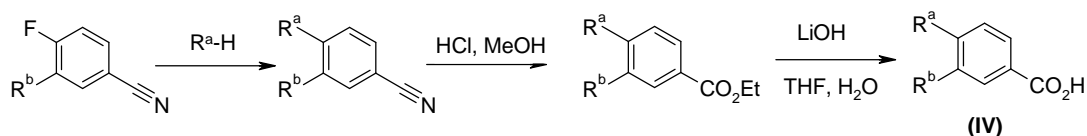
- Los compuestos de fórmula (IV), donde R^a y R^b se definen como anteriormente, se pueden obtener como se describe en el esquema 7, donde R^a es un grupo amino terciario. El primer paso consiste en la reacción de una amina secundaria disponible en el mercado (R^a -H) con un derivado éster 4-fluorobenzoico disponible en el mercado en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA o NMM a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h en un solvente adecuado como DMF o EtOH. El éster resultante puede hidrolizarse a continuación para obtener compuestos de fórmula (IV) usando condiciones y métodos bien conocidos 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 o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.
- 25

Esquema 7



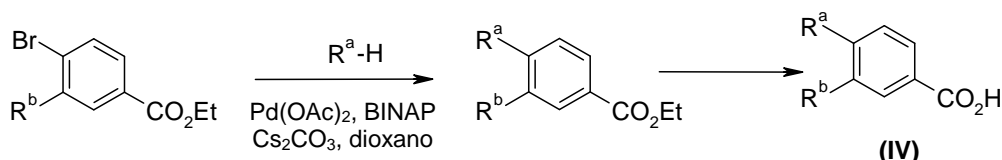
Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV), donde R^a y R^b se definen como anteriormente, se pueden obtener como se describe en el esquema 8, donde R^a es un grupo amino terciario. El primer paso consiste en la reacción de una amina secundaria disponible en el mercado (R^a -H) con un derivado 4-fluorobenzonitrilo disponible en el mercado en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA o NMM a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente a 60 °C, durante unas horas, preferiblemente 8 h, puro o en un solvente adecuado como DMF o EtOH. A continuación, el derivado nitrilo resultante se puede transformar en el correspondiente derivado éster usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia como, pero sin limitaciones, el uso de un ácido mineral como HCl en un alcohol como MeOH o EtOH, preferiblemente MeOH a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente 60 °C durante unas horas, preferiblemente 24 h. El éster resultante se puede hidrolizar a continuación para dar compuesto de fórmula (IV) mediante el uso de un hidróxido metálico, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol o agua, o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de 20 °C a 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo de una hora a 24 h.

Esquema 8



Los compuestos de fórmula (IV), donde R^b se define como anteriormente y donde R^a es un grupo amino terciario, se pueden obtener como se describe en el esquema 9. El primer paso consiste en la reacción de una amina secundaria disponible en el mercado (R^a -H) con un derivado éster 4-bromobenzoico en presencia de una fuente de paladio como $Pd(OAc)_2$, un ligando como BINAP y una base como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , tBuOK, tBuONa, TEA, DIEA o NMM. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente entre 80 °C y 120 °C, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h en un solvente adecuado como DMF, EtOH o dioxano. El éster resultante puede hidrolizarse a continuación para obtener compuestos de fórmula (IV) usando condiciones y métodos bien conocidos 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 o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 9



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

ácido 3-nitro-4-piperidin-1-ilbenzoico

35 ácido 4-morfolin-4-il-3-nitrobenzoico

ácido 4-piperidin-1-ilbenzoico

ácido 4-[ciclohexil(metil)amino]-3-nitrobenzoico

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

ácido 4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico

ácido 3-nitro-4-pirrolidin-1-ilbenzoico

ácido 4-azepan-1-il-3-nitrobenzoico

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

ácido 4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-3-nitrobenzoico

ácido 4-[bis(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoico

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

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

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

ácido 6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotínico

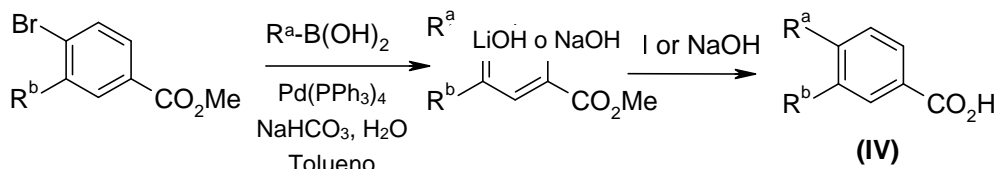
ácido 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoico

ácido 4-piperidin-1-il-3-(trifluorometil)benzoico

se describe más en particular en los ejemplos.

- 15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV), donde R^b se define como anteriormente y donde R^a es un grupo arilo o heteroarilo, se puede obtener como se describe en el esquema 10. El primer paso consiste en conjugar un derivado éster 4-bromobenzoico disponible en el mercado con un ácido aril o heteroarilborónico ($R^a-B(OH)_2$) disponible en el mercado, un éster aril o heteroarilborónico de pinacol disponible en el mercado o un aril o heteroariltributylestano disponible en el mercado, en presencia de una fuente de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un solvente adecuado como una mezcla de tolueno y agua a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente 120 °C durante unas horas, preferiblemente de 1 a 14 horas en presencia o ausencia de una base como TEA, DIEA, $NaHCO_3$ o K_2CO_3 . El derivado éster 4-arilbenzoico obtenido puede hidrolizarse a continuación para obtener compuestos de fórmula (IV) mediante el uso de un hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.
- 20
- 25

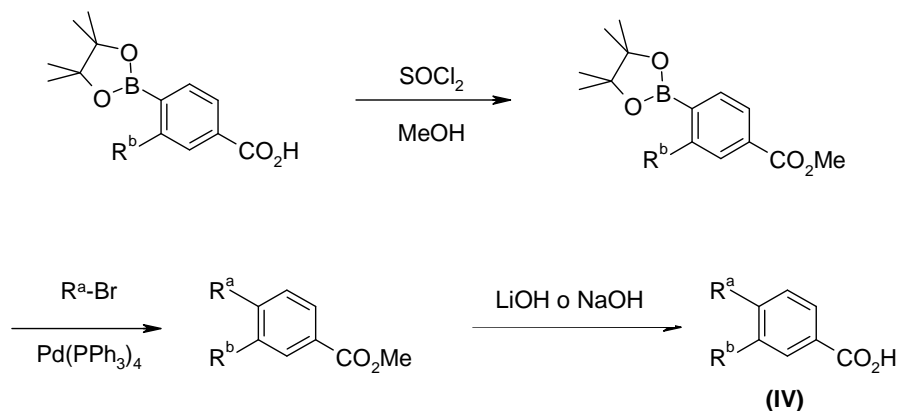
Esquema 10



- 30 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV), donde R^a y R^b se definen como anteriormente, se pueden obtener como se describe en el esquema 11, donde R^a es un grupo arilo o heteroarilo. El primer paso consiste en la esterificación de un derivado del ácido 4-boronicester-benzoico disponible en el mercado usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, como cloruro de tionilo en metanol. Este compuesto intermedio derivado éster 4-boronicester-bezoico se puede hacer reaccionar a continuación con un grupo aromático o heteroaromático halogenado o trifluorometanosulfonylo en presencia de una fuente de paladio como $Pd(PPh_3)_4$ en un solvente adecuado como una mezcla de tolueno y agua a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente 120 °C durante unas horas, preferiblemente de 1 a 14 horas en presencia o ausencia de una base como TEA, DIEA, $NaHCO_3$ o K_2CO_3 . El derivado éster 4-arilbenzoico obtenido puede hidrolizarse a continuación para obtener compuestos de fórmula (IV) mediante el uso de un hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como
- 35
- 40

THF, metanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 11

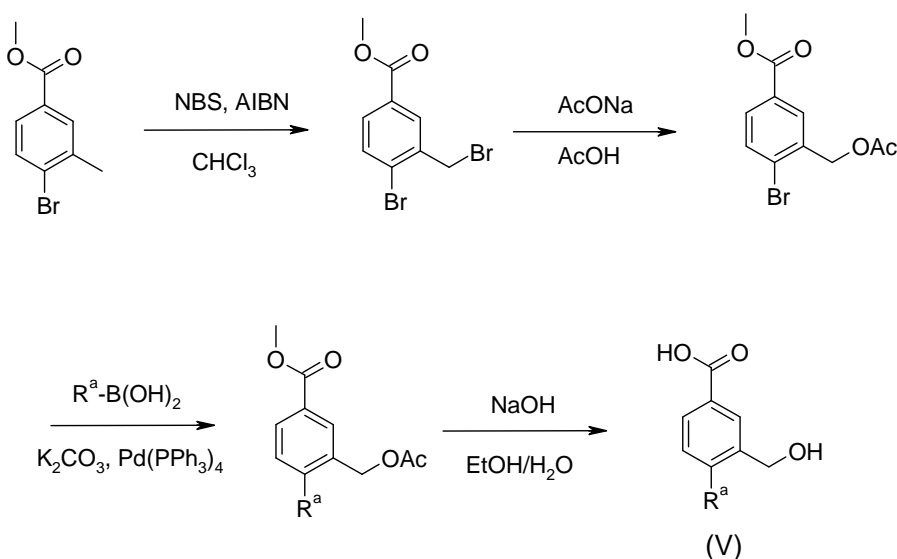


5

Alternativamente, los compuestos de fórmula (V), donde R^a es un grupo arilo o heteroarilo, se puede obtener como se describe en el esquema 12. El primer paso consiste en la bromación de derivados éster 4-bromo-3-metilbenzoico utilizando condiciones conocidas por un experto en la materia como NBS en presencia de AIBN, en un solvente adecuado como CHCl_3 o DCE a una temperatura que se eleva de temperatura ambiente a aproximadamente 120 °C, preferiblemente entre 60 °C y 100 °C durante unas horas. A continuación, el bromo bencílico de este compuesto intermedio puede sustituirse con un alquilcarboxilato como un acetato mediante la reacción con AcONa en AcOH , a una temperatura que se eleva de temperatura ambiente a aproximadamente 150 °C, preferiblemente entre 80 °C y 120 °C durante unas horas, preferiblemente entre 5 y 24 horas. Este compuesto intermedio se puede conjugar a continuación con un ácido aril o heteroarilborónico ($R^a\text{-B(OH)}_2$) disponible en el mercado, un éster aril- o heteroarilborónico de pinacol disponible en el mercado o un aril o heteroariltributilestaño disponible en el mercado, en presencia de una fuente de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un solvente adecuado como una mezcla de tolueno y agua a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente 120 °C durante unas horas, preferiblemente 1 a 14 horas en presencia o ausencia de una base como TEA, DIEA, NaHCO_3 o K_2CO_3 . El derivado éster 4-arilbenzoico obtenido puede hidrolizarse a continuación para obtener compuestos de fórmula (V) mediante el uso de un hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

25

Esquema 12



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

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

ácido 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

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

5 ácido 2'-metil-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico

ácido 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

ácido 2-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico

ácido 2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

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

10 ácido 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilbenzoico

ácido 3-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)benzoico

ácido 2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

se describe más en particular en los ejemplos.

15 Si los métodos de síntesis generales descritos anteriormente no fueran aplicables para la obtención de compuestos de fórmula (I), podrán usarse métodos adecuados para su preparación conocidos por un experto en la materia.

20 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, benzatina, 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.

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

30 En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) 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.

35 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), 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 del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío. 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.

40 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.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener además mediante la liberación de compuestos de fórmula (I) a partir de uno de sus derivados funcionales mediante el tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

5 Las materias primas preferidas para la solvolisis o hidrogenólisis son aquellas que conforman la fórmula (I), pero que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellas que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellas que llevan un grupo R'-N, en donde R' indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellas que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellas que conforman la fórmula (I), pero que llevan un grupo -COOR" en donde R" indica un grupo protector, en lugar de un grupo -COOH.

10 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.

15 El término «grupo protector de amino» se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se eliminan 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 acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanoil, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoil, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo y toliilo; ariloxialcanoil, como POA; alcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxycarbonilo, como CBZ («carbобензохи»), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, 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 refiere a 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. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde bencilo y terc-butilo son especialmente preferidos.

25 Los compuestos de fórmula (I) se liberan a partir de sus derivados funcionales (dependiendo del grupo protector utilizado), por ejemplo, usando ácidos fuertes, usando de forma ventajosa TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, 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).

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

35 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 hidrogenólisis 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 hidrogenólisis del grupo CBZ se produce bien, por ejemplo, con

el 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.

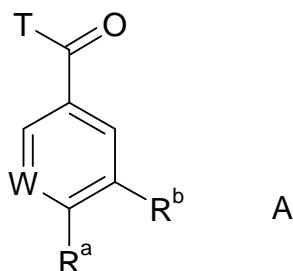
5 Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, 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 nitrobenzeno; 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.

15 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 $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, 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.

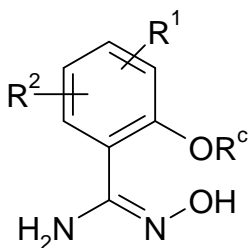
Por tanto, la invención se refiere también a la preparación de los compuestos de fórmula (I), y a las sales de los mismos, caracterizada porque

20 a) un compuesto de fórmula A



donde W, R^a y R^b tienen los significados dados anteriormente, y T es OH, o un grupo saliente, como Cl, Br, I, imidazolilo, pentafluorofenoxi o el producto de la reacción de clorofornato de isobutilo con la fórmula A, donde T es OH, se hace reaccionar con

25 un compuesto de fórmula B



30 donde R^1 , R^2 y R^c tiene los significados dados anteriormente, preferiblemente en presencia de un solvente y de una base adecuada, como una amina como TEA, DIEA o NMM, o en caso de T es OH, en presencia de un reactivo de condensación adecuado, como EDC y el producto resultante se cicla, preferiblemente en presencia de una amina, como DIEA, TEA o fluoruro de tetrabutilamonio

y opcionalmente una base o ácido de fórmula (I) se convierte en una de sus sales.

A lo largo de la memoria descriptiva, el término grupo saliente indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente, como por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o un alquilsulfonilo con 1-6

átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

5 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).

Los ésteres activados se forman de forma ventajosa *in situ*, por ejemplo, a través de la adición de HOBT o N-hidroxisuccinimida.

10 La fórmula (I) también abarca las formas ópticamente 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.

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

15 El término «derivados profármacos» 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.

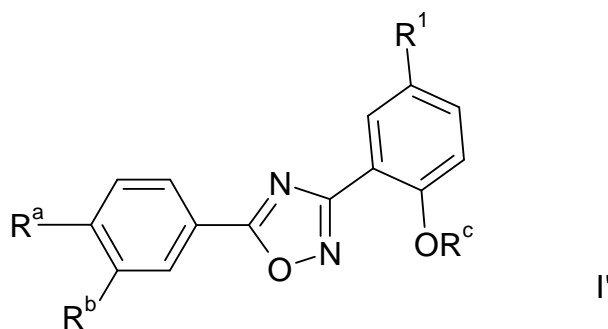
Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 La fórmula (I) también abarca compuestos donde Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N.

La fórmula (I) también abarca mezclas de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la 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.

En una realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I')

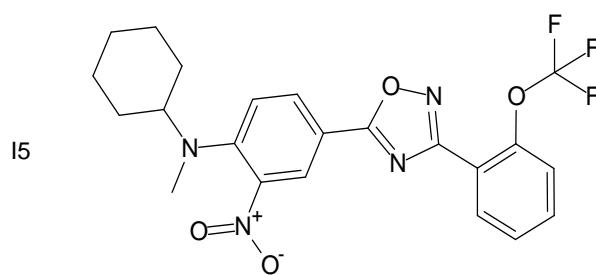
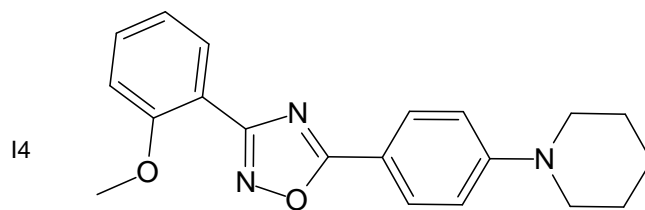
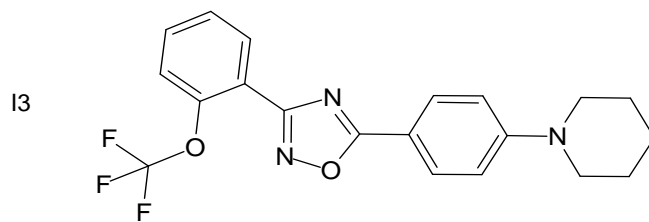
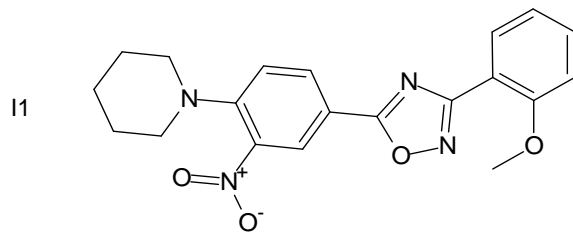


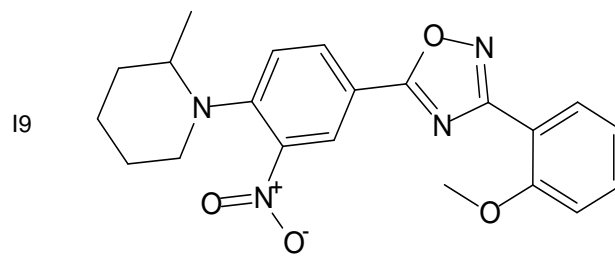
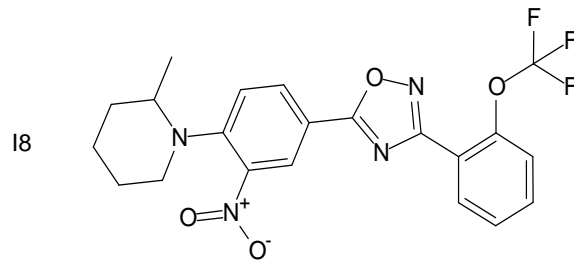
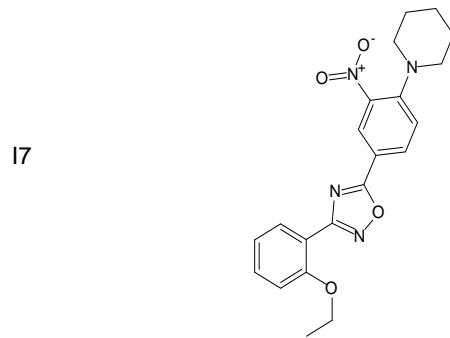
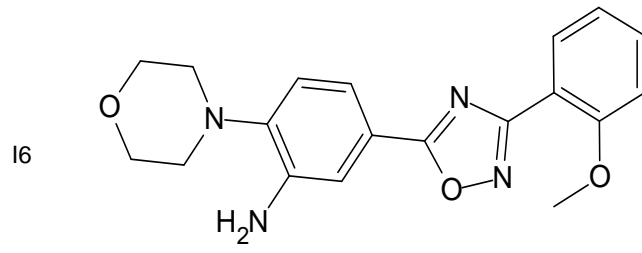
25 donde R^a y R^b son como se define anteriormente

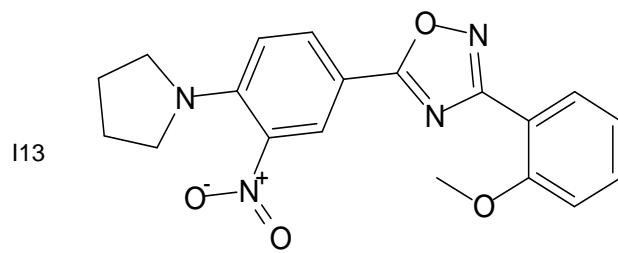
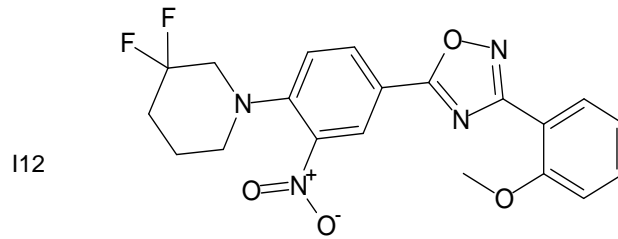
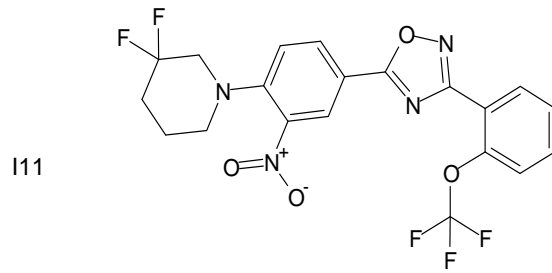
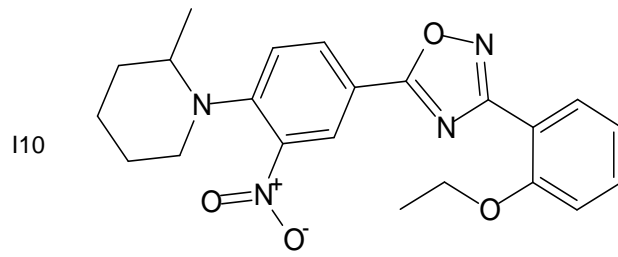
R¹ es H y

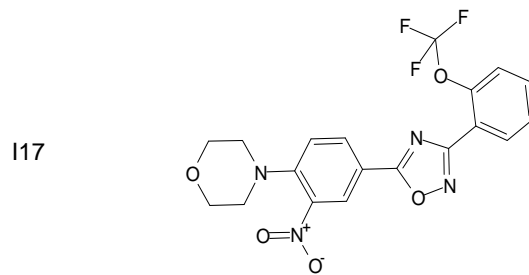
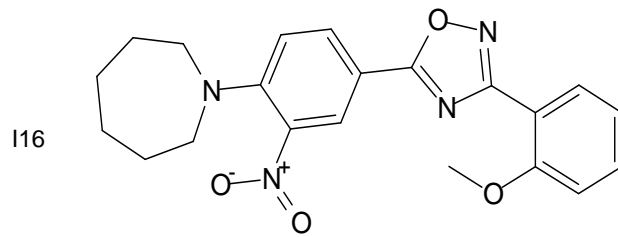
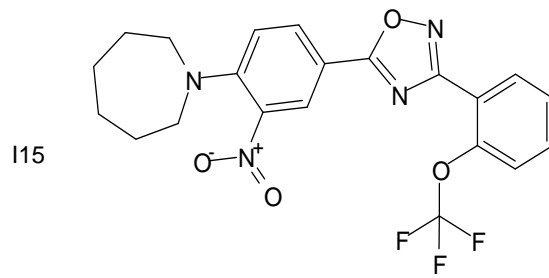
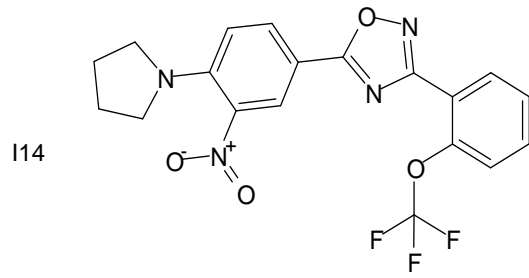
R^c es CF₃ o Me.

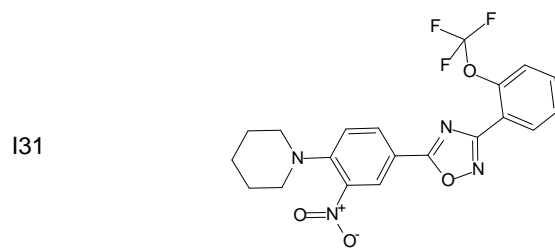
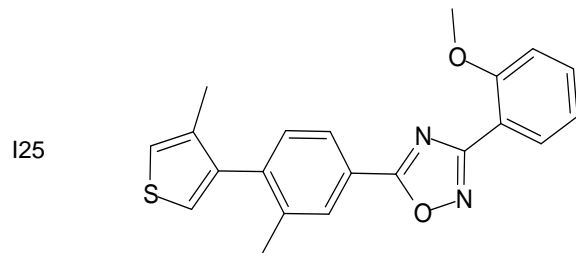
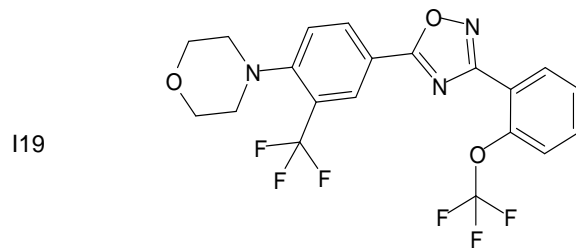
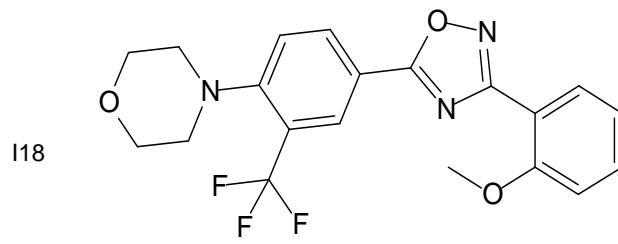
Se da preferencia a los compuestos de la presente invención seleccionados entre el siguiente grupo de I1 a I76:

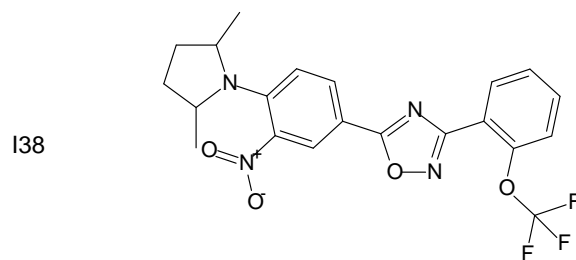
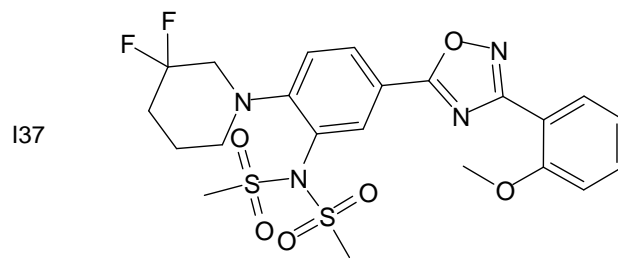
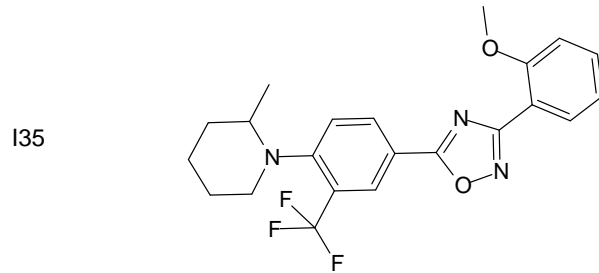
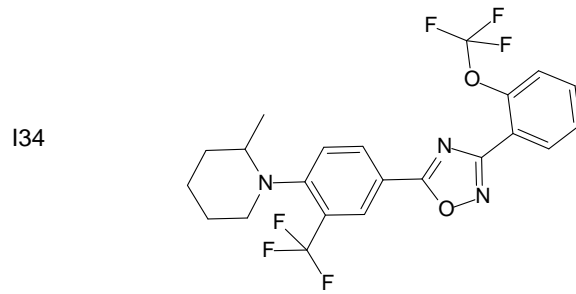
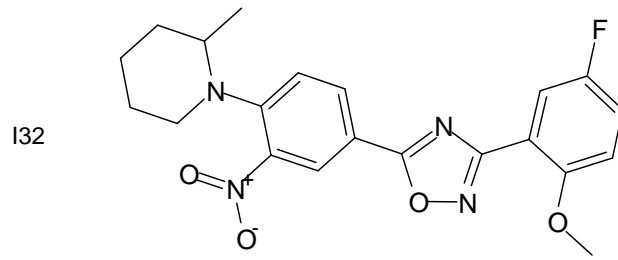


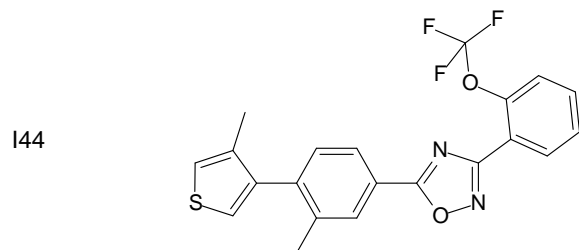
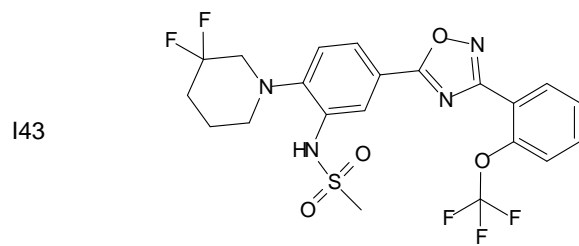
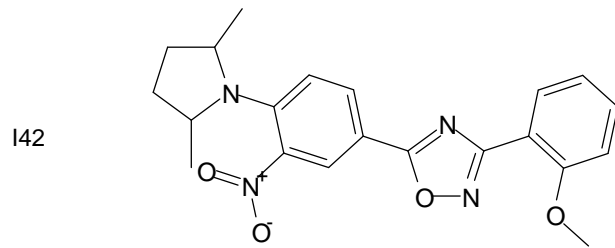
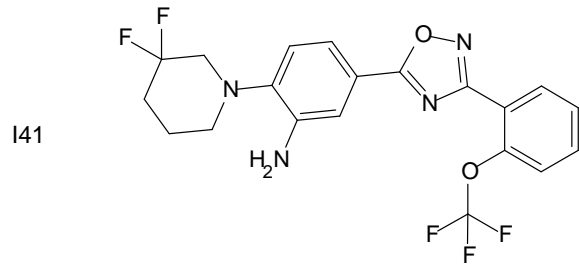
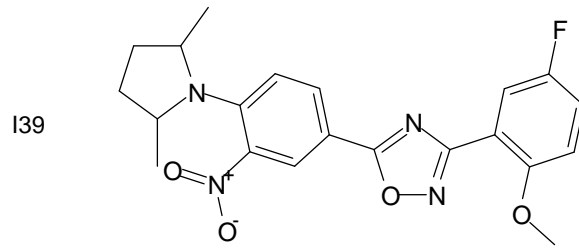




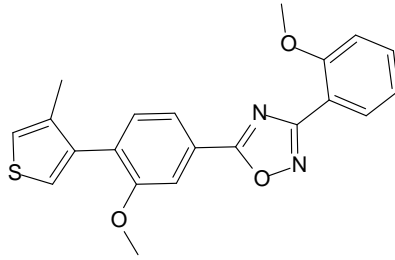




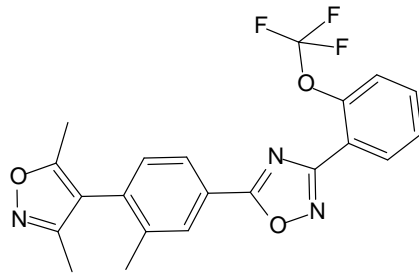




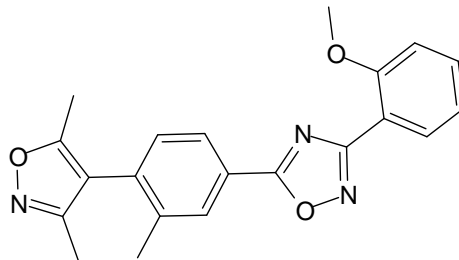
148



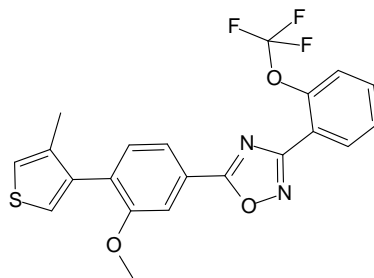
149



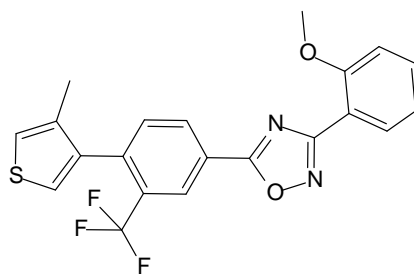
150



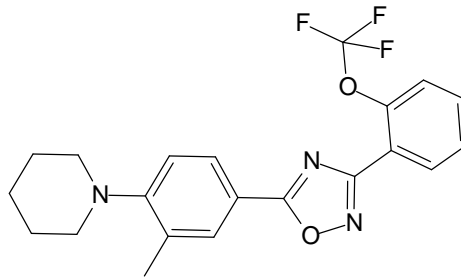
154



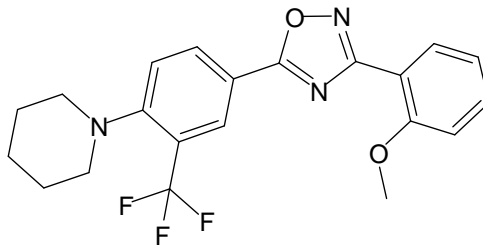
157



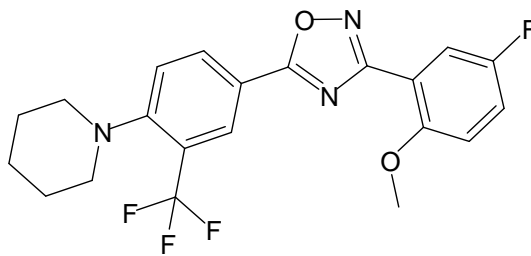
158



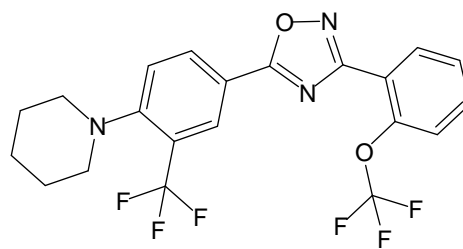
159



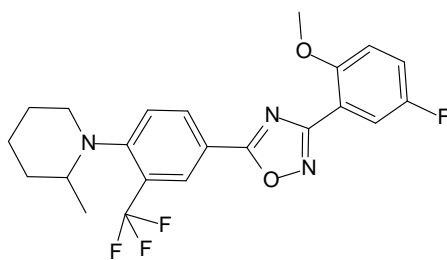
160



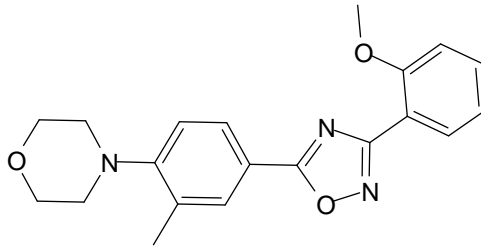
161



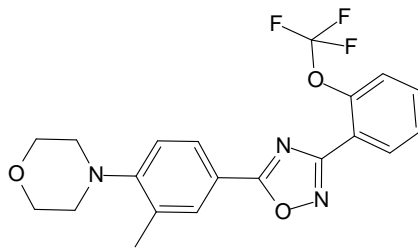
163



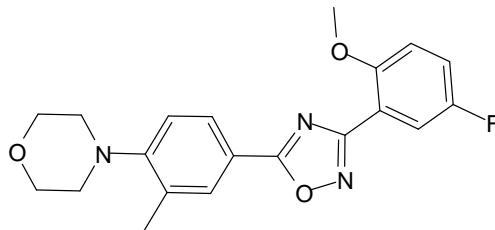
164



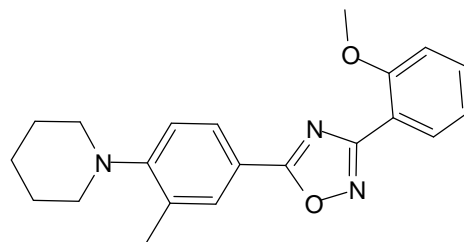
165



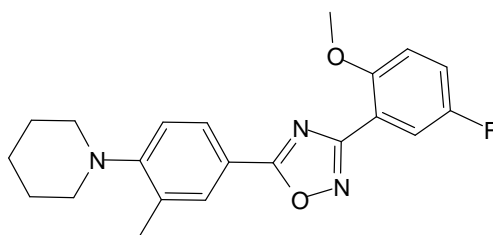
166

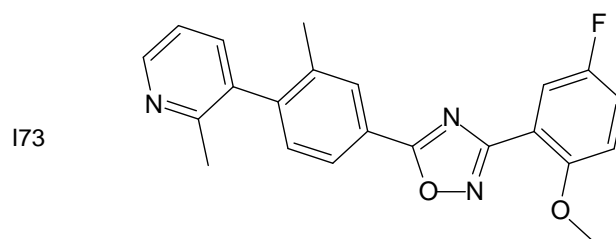
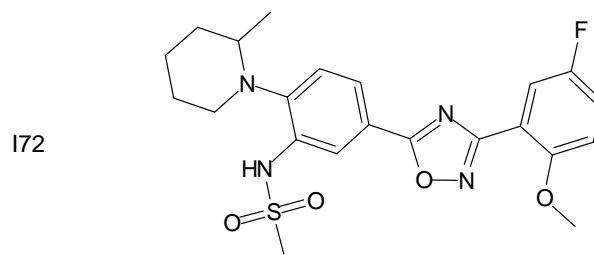
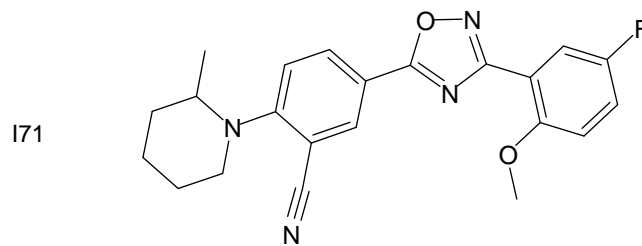
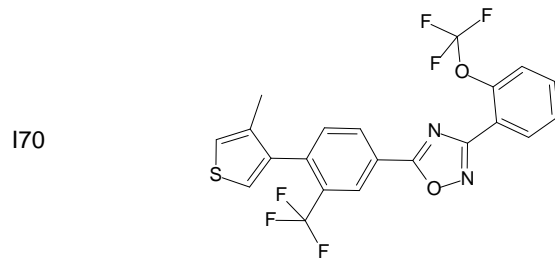
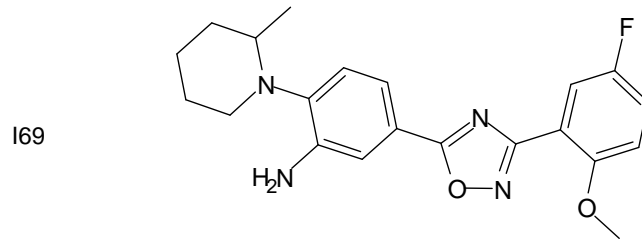


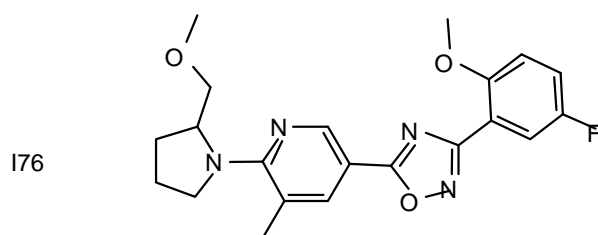
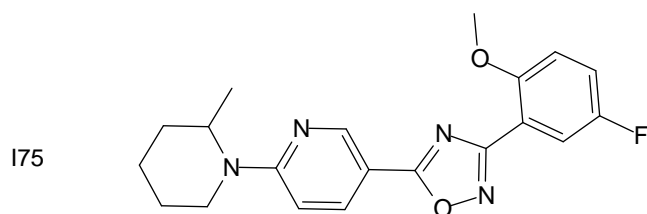
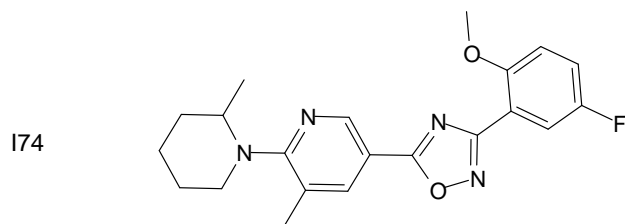
167



168







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

En el caso de todos los radicales que aparecen más de una vez, sus significados son independientes entre sí.

5 Anteriormente y más adelante, los radicales o parámetros R^a , R^b , R^c , R^1 , R^2 , R^3 , W , T , X , A , Ar , Het y n tienen el significado indicado en la fórmula I, a menos que se indique expresamente otra cosa.

10 A indica alquilo, esté ramificado o no (lineal), y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. A indica preferiblemente metilo, además 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, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A indica preferiblemente muy en particular alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. En una realización preferida A está perfluorado. A indica además $-(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $-(CH_2)_nNR^3(CH_2)_2N(R^3)_2$, especialmente $(CH_2)_2O(CH_2)_2OR^3$ o $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2N(R^3)_2$.

15 Cicloalquilo es un alquilo cíclico que contiene de 3 a 12 átomos de carbono.

Cicloalquilo indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Cicloalquilalquileno es un grupo cicloalquilo unido al resto de la molécula a través de una cadena de carbono y con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de carbono. Cicloalquilalquileno preferiblemente indica ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno o cicloheptilmetileno.

5 Alquileno es una cadena de carbono bivalente con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Alquileno es preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, además de alquileno ramificado.

R^a es Het.

Si Het indica un átomo de N que lleva un heterociclo saturado, Het está preferiblemente unido al resto de la molécula a través de un átomo de N. La posición alfa está cerca de este átomo de N.

10 R^b es preferiblemente H, A, OH, OA, especialmente es H, A, Hal, CF₃, OCF₃, OR³, CN, NO₂, (CH₂)_nN(R³)₂, OA, (CH₂)_nSO₂N(R³)₂, (CH₂)_nNR³SO₂A, (CH₂)_nN(SO₂A)₂, NR³CON(R³)₂, NR³COA o (CH₂)_nSO₂R³.

R^c es metilo, etilo o CF₃.

Se prefieren compuestos de fórmula (I), donde R^c indica H, como compuestos intermedios para la síntesis de otros compuestos de fórmula I.

R³ es preferiblemente A.

15 Hal es preferiblemente F, Cl o Br y especialmente F o Cl.

R¹ y R² indican H.

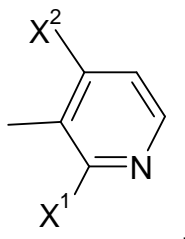
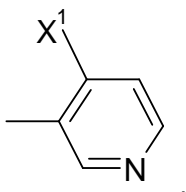
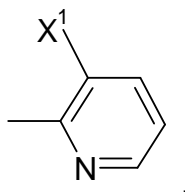
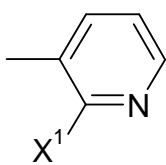
W preferiblemente indica CH.

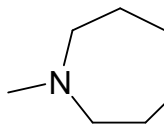
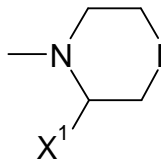
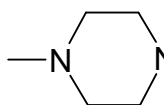
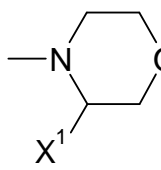
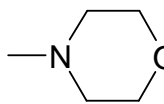
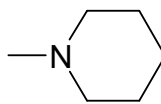
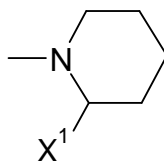
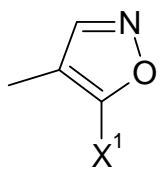
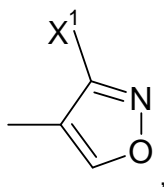
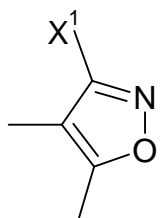
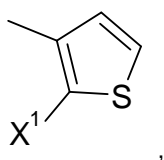
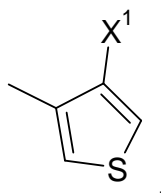
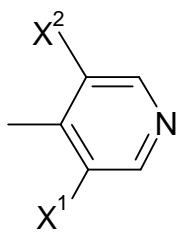
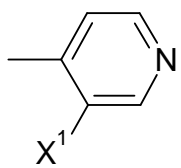
n es preferiblemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 y más preferiblemente 0, 1, 2, 3 o 4.

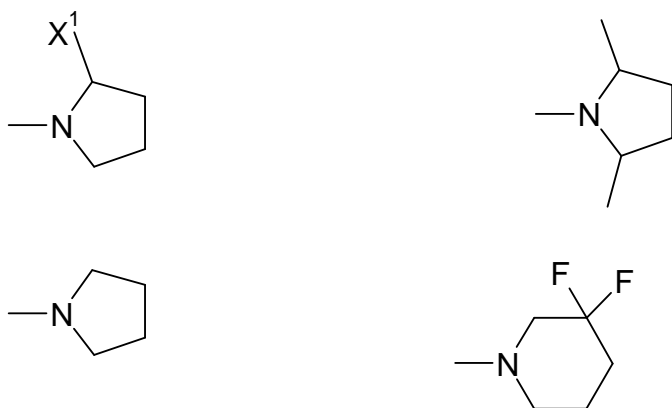
Un anillo carbocíclico aromático indica preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo.

20 X¹ y X² indican independientemente entre sí F, OCH₃, CH₃, CF₃, OCF₃, OH, NO₂, CN y/o fenilo.

Het indica uno de los siguientes grupos:







donde X^1 , X^2 y X^3 son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad y pueden, por tanto, darse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula (I) cubre todas estas formas.

5 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula (I) y sus usos, en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) y también las materias primas para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. 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.

También puede hacerse uso aquí de variantes que son conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

15 Si se desea, las materias primas pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aislen a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de partida para la preparación de compuestos de fórmula (I) son conocidos en general. Si son nuevos pueden prepararse, sin embargo, mediante métodos conocidos *per se*.

Las reacciones se realizan preferiblemente en un solvente inerte.

20 Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, 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 glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida 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 nitrobenzono; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Sales farmacéuticas y otras formas

30 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, por métodos 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 base. 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 contienen 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-hidroxi-etano-sulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalenosulfonato, 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, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilenediamina (benzatina), dicitclohexilamina, 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 pretende representar una limitación.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que contienen grupos básicos que contiene nitrógeno 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.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren son 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 pretende representar una limitación.

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, lo que provoca 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 por lo demás con sus respectivas formas de base libre.

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.

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, lo que provoca 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.

5 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) abarca también 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.

10 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 de dicho 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 farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

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

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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 o 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).

45 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.

5 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.

10 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. Asimismo, puede añadirse un desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

15 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. 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 o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. 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 uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de 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.

40 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 isostearilo etoxilados o éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes como, por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otro aromatizante artificial y similares.

50 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.

55 Los compuestos de fórmula (I) y las 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.

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

- 5 con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxiethylaspartamidofenol 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 polihidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende 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.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol.
- 40 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden 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 preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- 45 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.
- 50 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente el médico o

veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, normalmente 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 sea 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*.

La presente invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno asociado con esfingosina-1-fosfato que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). La presente invención preferiblemente se refiere a un método en el que el trastorno asociado con la esfingosina-1-fosfato-1 es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

La presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de fórmula (I) en una cantidad eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. La presente invención se refiere preferiblemente a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. La presente invención además se refiere a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped. La presente invención se refiere además a un método en el que la anomalía inmunorreguladora se selecciona entre el grupo compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborréica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, oftalmía primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma de células T cutáneo, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando germinación de pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperfusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una constante de unión K_i para la unión al receptor S1P₁ de menos de aproximadamente 5 μM , preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 μM .

5 La nomenclatura de los compuestos de esta invención se ha determinado usando el software ACD/Name versión 7.10.

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

Ejemplos

10 Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue: Método A: Columnas de HPLC: columna Xbridge™ C₈ de 50 mm x 4,6 mm a un caudal de 2 ml/min con gradiente de 8 min desde TFA al 0,1 % en H₂O a TFA al 0,07 % en CH₃CN. Detección UV (maxplot).

Método B: Columnas de HPLC: columna BDS C₁₈ de 50 mm x 4,6 mm a un caudal de 0,8 ml/min con gradiente de 8 min desde TFA al 0,1 % en H₂O a CH₃CN. Detección UV (maxplot).

15 Los datos de espectrometría de masas (EM) proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue:

CL/EM Waters ZMD (ESI).

Los datos de RMN proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue: RMN ¹H: Bruker DPX-300MHz o 400MHz

20 La química de microondas se realiza en un reactor de microondas de modo simple Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

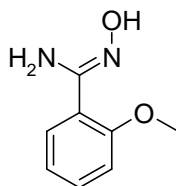
Procedimiento general 1 para la formación de derivados de oxadiazol

25 Se añadió tricloroacetronitrilo a una suspensión del ácido benzoico de fórmula (IV) y polímero unido a trifenilfosfina en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 minutos en el microondas. Se añadió a continuación una solución de amidoxima de fórmula (III) y DIEA en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 15 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de una columna SPE-NH₂ y se lavó adicionalmente con THF. Tras concentrar al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna y/o cristalización.

Procedimiento general 2 para la formación de derivados de oxadiazol

30 Se añadió cloruro de oxalilo a una suspensión del ácido benzoico de fórmula (IV) y DMF (cantidad catalítica) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos a 1 hora. Tras la concentración hasta sequedad, el residuo se recogió en THF (2 ml) y se añadió a una solución de la amidoxima de fórmula (III) y DIEA en THF (1 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 30 minutos en el microondas. Después de enfriarla, la mezcla se filtró a través de una columna SPE-NH₂ y se lavó adicionalmente con THF. Tras concentrar al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna y/o cristalización.

35 Compuesto intermedio 1: N'-hidroxi-2-metoxibencenocarboximidamida

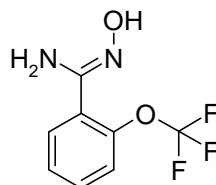


40 Se añadió hidroxilamina (Fluka 55458; 50 % en agua; 11,28 ml; 187,76 mmol; 5 eq.) a una solución de 2-metoxibenzonitrilo (Alrich 231231; 4,59 ml; 37,55 mmol; 1 eq.) en EtOH (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, a 55 °C durante 24 horas. Después el solvente se evaporó y el aceite incoloro resultante se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar un sólido de color

blanco. Este último se trituro en n-hexano, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (6,29 g, cuantitativo) como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 0,96 min (pureza 99,2 %).

Compuesto intermedio 2: N'-hidroxi-2-(trifluorometoxi)benzenocarboximidamida

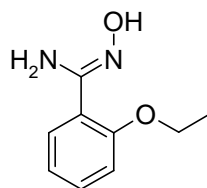


5

Se añadió hidroxilamina (Fluka 55458; 50 % en agua; 4,81 ml; 80,16 mmol; 5 eq.) a una solución de 2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (Apollo PC7438E; 3 g; 16,03 mmol; 1 eq.) en EtOH (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 10 horas. La evaporación al vacío proporcionó un sólido de color blanco, que se secó adicionalmente a alto vacío para obtener el compuesto del título (3,30 g; 94 %) como un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,61 (1H, s), 7,60-7,47 (2H, m), 7,45-7,35 (2H, m), 5,80 (2H, s).

Compuesto intermedio 3: 2-etoxi-N'-hidroxibenzenocarboximidamida

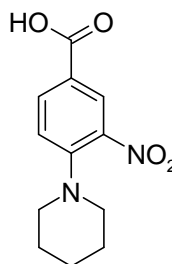


15

Se añadió hidroxilamina (Fluka 55458; 50 % en agua; 4,08 ml; 67,95 mmol; 5 eq.) a una solución de 2-etoxibenzonitrilo (Fluorochem 18661; 2 g; 13,59 mmol; 1 eq.) en EtOH (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. La evaporación al vacío proporcionó un sólido de color blanco, que se secó adicionalmente a alto vacío para obtener el compuesto del título (2,38 g; 97 %) como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 1,22 min (pureza 98,2 %). CL/EM: 181,0 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 4: ácido 3-nitro-4-piperidin-1-ilbenzoico



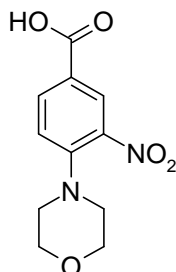
20

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech 01072; 500 mg; 2,35 mmol; 1 eq.) y piperidina (Fluka 80640; 599,18 mg; 7,04 mmol; 3 eq.) en DMF (2 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. A continuación se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico y la concentración al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo. El aceite se recogió en THF (15 ml) y se añadió hidróxido de litio (280,86 mg; 11,73 mmol; 5 eq.) seguido de agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 5 h. Se evaporó el THF y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó con Et₂O y se acidificó a pH 5 con ácido acético. La extracción con Et₂O seguido del secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío proporcionaron el compuesto del título (562 mg, 96 %) como un sólido de color amarillo.

25

HPLC (método A): tR 3,69 min (pureza 99,7 %). CL/EM: 250,9 (M-H)⁻; 252,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,01 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,09 (4H, s), 1,58 (6H, s).

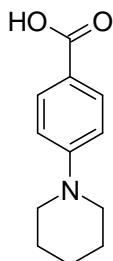
Compuesto intermedio 5: ácido 4-morfolin-4-il-3-nitrobenzoico



5 Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech 01072; 500 mg; 2,35 mmol; 1 eq.) y morfolina (Fluka 69880; 613,06 mg; 7,04 mmol; 3 eq.) en DMF (2 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. A continuación se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico y la concentración al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo. Este último se recogió en THF (15 ml) y se añadió hidróxido de litio (280,86 mg; 11,73 mmol; 5 eq.) seguido de agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se evaporó el THF y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó con Et₂O y se acidificó a pH 5 con ácido acético. La extracción con Et₂O seguido del secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (548 mg, 93 %) como un sólido de color amarillo.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,12 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,72-3,65 (4H, m), 3,16-3,10 (4H, m).

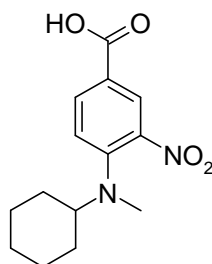
Compuesto intermedio 6: ácido 4-piperidin-1-ilbenzoico



20 Una mezcla de 4-fluorobenzoato de metilo (Lancaster 14154; 500 mg; 3,24 mmol; 1 eq.) y piperidina (Fluka 80640; 828,62 mg; 9,73 mmol; 3 eq.) en DMF (2 ml) se agitó a 50 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla corta de sílice y la solución obtenida se evaporó al vacío para obtener un aceite incoloro. El aceite se recogió en THF (15 ml) y se añadió hidróxido de litio (388,41 mg; 16,22 mmol; 5 eq.) seguido de agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después a 60 °C durante 16 horas. A continuación se añadió NaOH (155,5 mg; 6,48 mmol; 2 eq) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Tras enfriar, la solución resultante se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó a continuación a pH 5-6 con ácido acético y el precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco.

25 HPLC (método A): tR 1,43 min (pureza 93,9 %). CL/EM: 205,9 (M+H)⁺, 203,9 (M-H)⁻.

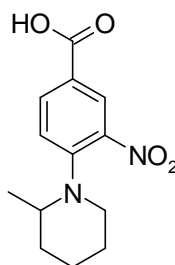
Compuesto intermedio 7: ácido 4-[ciclohexil(metil)amino]-3-nitrobenzoico



Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech 01072; 500 mg; 2,35 mmol; 1 eq.) y N-metilciclohexilamina (Aldrich 10333-2; 796,59 mg; 7,04 mmol; 3 eq.) en DMF (2 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. A continuación se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico y la concentración al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo. El aceite se recogió en THF (15 ml) y se añadió hidróxido de litio (280,86 mg; 11,73 mmol; 5 eq.) seguido de agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la evaporación del solvente, la solución se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó a pH 4 con AcOH, se extrajo con Et₂O, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 4,42 min (pureza 98,3 %). CL/EM: 277,0 (M-H)⁻.

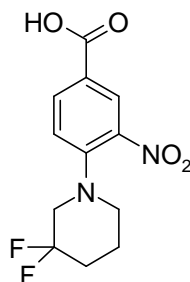
Compuesto intermedio 8: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico



Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech 01072; 1,00 g; 4,69 mmol; 1 eq.) y 2-metilpiperidina (Aldrich M7280-3; 1,396 g; 14,07 mmol; 3 eq.) en DMF (4 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. A continuación se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico y la concentración al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo. El aceite se recogió en THF (10 ml) y se añadió hidróxido de litio (561,73 mg; 23,46 mmol; 5 eq.) seguido de agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras la evaporación del THF, la solución se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó a pH 5 con AcOH, se extrajo con Et₂O, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,17 g; 94 %) como un sólido de color amarillo.

CL/EM: 265,0 (M+H)⁺, 263,0 (M-H)⁻. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,07 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,44-7,41 (d, J = 8,9 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), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

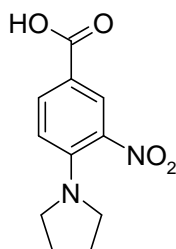
Compuesto intermedio 9: ácido 4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico



Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech 01072; 500 mg; 2,35 mmol; 1 eq.), clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (Aldrich 665517; 554,47 mg; 3,52 mmol; 1,5 eq.) y trietilamina (712,07 mg; 7,04 mmol; 3 eq.) en DMF (3 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre acetato de etilo y NH₄Cl ac. La capa orgánica se lavó tres veces con NH₄Cl ac., luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se recogió en THF (15 ml) y se añadió hidróxido de litio (280,86 mg; 11,73 mmol; 5 eq.) y luego agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y el THF se evaporó al vacío. La solución resultante se lavó con Et₂O, se acidificó con ácido acético y se extrajo dos veces con Et₂O. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo que se cristalizó a partir de agua. La filtración y el secado a alto vacío proporcionaron el compuesto del título (630 mg, 94 %) como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 3,61 min (pureza 99,4 %). CL/EM: 286,9 (M+H)⁺, 284,9 (M-H)⁻.

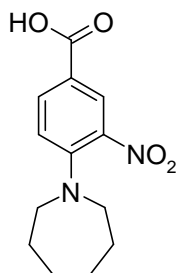
Compuesto intermedio 10: ácido 3-nitro-4-pirrolidin-1-ilbenzoico



Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech 01072; 500 mg; 2,35 mmol; 1 eq.) y pirrolidina (Fluka 83240; 500,48 mg; 7,04 mmol; 3 eq.) en DMF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre acetato de etilo y NH₄Cl ac. La capa orgánica se lavó tres veces con NH₄Cl ac., luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener un aceite de color amarillo. Este último se recogió en THF (5 ml) y se añadió hidróxido de litio (280,86 mg; 11,73 mmol; 5 eq.) y luego agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, el THF se evaporó y el residuo se diluyó con agua. Tras la acidificación con AcOH, el precipitado formado se filtró y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (497 mg, 90 %) como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 3,75 min (pureza 99,0 %). CL/EM: 236,8 (M+H)⁺, 234,9 (M-H)⁻.

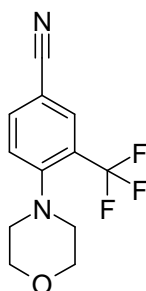
Compuesto intermedio 11: ácido 4-azepan-1-il-3-nitrobenzoico



Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech 01072; 500 mg; 2,35 mmol; 1 eq.) y hexametilenoimina (Fluka 52660; 697,89 mg; 7,04 mmol; 3 eq.) en DMF (2 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre acetato de etilo y NH₄Cl ac. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo. Este último se recogió en THF (5 ml) y se añadió hidróxido de litio (280,86 mg; 11,73 mmol; 5 eq.) y luego agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, el solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua. Tras la acidificación a pH 5 con AcOH, el precipitado resultante se filtró y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (534 mg, 86 %) como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 3,16 min (pureza 99,4 %). CL/EM: 264,9 (M+H)⁺, 262,9 (M-H)⁻.

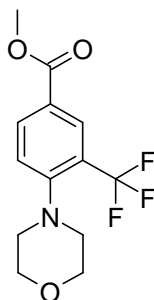
Compuesto intermedio 12: 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil)benzonitrilo



Una mezcla de 4-fluoro-3-trifluoro-metilbenzonitrilo (Fluorochem 2223; 10 g; 52,8 mmol; 1 eq.) y morfolina (Fluka 69880; 9,25 ml; 105,7 mmol; 2 eq.) se agitó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (12,9 g, 95 %) como un sólido de color blanco.

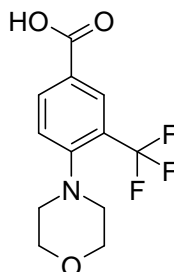
- 5 HPLC (método B): tR 3,61 min (pureza 99,1 %). CL/EM: 257,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,92 (1H, s), 7,78-7,81 (1H, d), 7,32-7,35 (1H, d), 3,84-3,87 (4H, m), 3,04-3,06 (4H, m).

Compuesto intermedio 13: 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil) benzoato de metilo



- 10 Una mezcla del compuesto intermedio 12 (5 g; 19,5 mmol; 1 eq.) y HCl en metanol (250 ml) se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ ac. al 10 %. La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4,45 g; 97 %) como un aceite de color amarillo.
- 15 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,32 (1H, s), 8,17-8,19 (1H, d), 7,31-7,33 (1H, d), 3,94 (1H, s), 3,85-3,89 (4H, m), 3,02-3,07 (4H, m).

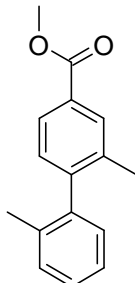
Compuesto intermedio 14: ácido 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil) benzoico



- 20 A una solución del compuesto intermedio 13 (5 g; 17,2 mmol; 1 eq.) en THF (50 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (1,5 g; 34,4 mmol; 2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó en agua. Esta solución se lavó con diclorometano, se acidificó a pH 4 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método B): tR 2,97 min (pureza 99,7 %). CL/EM: 275,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13,5 (1H, sa), 8,13-8,16 (2H, m), 7,55-7,57 (1H, d), 3,69-3,71 (4H, m), 2,94-2,96 (4H, m).

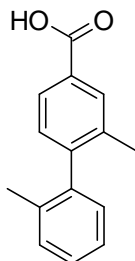
Compuesto intermedio 15: 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo



- 5 Una suspensión de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR AV19078; 15 g; 65,48 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (Aldrich 393606; 10,68 g; 78,5 mmol; 1,2 eq.), carbonato de potasio (45,25 g, 327,4 mmol, 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,78 g; 3,27 mmol; 0,05 eq.) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml) se agitó a 120 °C durante 6 horas. Se dejó que la mezcla resultante volviera a temperatura ambiente y se separaron las dos fases. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (c-hexano) para obtener el
10 compuesto del título (15 g, 95 %) como un sólido de color blanco.

HPLC (método B): tR 3,01 min (pureza 98,7 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,91(1H, s), 7,83-7,81 (1H, m), 7,33-7,30 (2H, m), 7,28-7,26 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,07-7,05 (1H, d), 3,86-3,81 (3H, s), 2,09-2,00 (3H, s), 1,97-1,92 (3H, s).

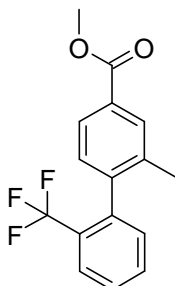
Compuesto intermedio 16: ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico



- 15 Se añadió hidróxido sódico (10 % en agua; 10 ml) a una solución del compuesto intermedio 15 (15 g; 62,24 mmol; 1 eq.) en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo acuoso se lavó con acetato de etilo. A continuación, la capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con HCl 3 M y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al
20 vacío para obtener el compuesto del título (13,5 g; 95 %) como un sólido de color blanco.

HPLC (método B): tR 4,10 min (pureza 99,6 %). CL/EM: 227,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO, 400MHz) δ 12,89 (1H, sa), 7,89 (1H, s), 7,82-7,80 (1H, d), 7,32-7,23 (3H, m), 7,19-7,11 (1H, d), 7,07-7,05 (1H, d), 2,04 (3H, s), 1,98 (3H, s).

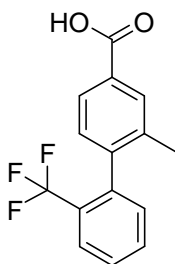
Compuesto intermedio 17: 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo



5 Una suspensión de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR AV19078; 3 g; 13,10 mmol; 1 eq.), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (Aldrich 393606; 2,74 g; 14,41 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (9,05 g, 65,48 mmol, 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,51 g; 1,31 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (15 ml) y agua (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla corta de Celite, que se lavó adicionalmente con tolueno. Tras la evaporación del solvente, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. sat., agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3,7 g, 96 %) como un aceite de color marrón.

HPLC (método A): tR 5,34 min (pureza 70,9 %). CL/EM: 294,9 (M+H)⁺.

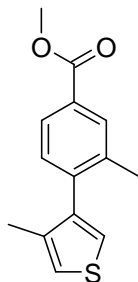
Compuesto intermedio 18: ácido 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



10 Se añadió hidróxido sódico (6,12 ml; 5 M; 30,58 mmol; 3 eq.) a una solución del compuesto intermedio 17 (3 g; 10,19 mmol; 1 eq.) en EtOH (90 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Tras la evaporación del solvente, el residuo se recogió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl conc. y la solución obtenida se concentró al vacío hasta la cristalización. El sólido se recogió mediante filtración y se
15 secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (2,41 g, 84 %) como un sólido de color beis.

HPLC (método A): tR 4,49 min (pureza 95,7 %). CL/EM: 279,0 (M-H)⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,03 (s, 1H), 7,91-7,68 (m, 5H), 7,38-7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27-7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H).

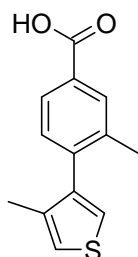
Compuesto intermedio 19: 3-metil-4-(4-metil-3-tienil)benzoato de metilo



20 Una suspensión de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR AV19078; 3 g; 13,10 mmol; 1 eq.), ácido 4-metil-3-tiofenoborónico (Aldrich 542393; 2,05 g; 14,41 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (9,05 g, 65,48 mmol, 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,51 g; 1,31 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (15 ml) y agua (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla corta de Celite, que se lavó
25 adicionalmente con tolueno. Tras la evaporación del solvente, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. sat., agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,96 g, 92 %) como un aceite de color marrón.

HPLC (método A): tR 5,14 min (pureza 58,3 %). CL/EM: 246,8 (M+H)⁺.

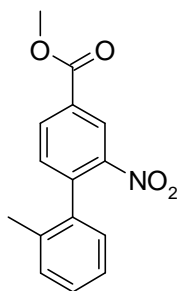
Compuesto intermedio 20: ácido 3-metil-4-(4-metil-3-tienil)benzoico



- 5 Se añadió hidróxido sódico (4,87 ml; 5 M; 24,36 mmol; 3 eq.) a una solución del compuesto intermedio 19 (2 g; 8,12 mmol; 1 eq.) en EtOH (60 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se recogió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl conc. y la solución obtenida se concentró al vacío hasta la cristalización. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis.

HPLC (método A): tR 4,26 min (pureza 99,6 %). CL/EM: 232,9 (M+H)⁺, 231,0 (M-H)⁻. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 12,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84-7,81 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,9 Hz; 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,28-7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

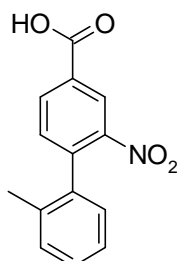
10 **Compuesto intermedio 21: 2'-metil-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo**



- 15 Una suspensión de 4-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (Chess 1687; 3 g; 11,53 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (Aldrich 393606; 1,88 g; 13,84 mmol; 1,2 eq.), carbonato de potasio (7,97 g, 57,68 mmol, 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (668,2 mg; 0,577 mmol; 0,05 eq.) en tolueno (15 ml) y agua (15 ml) se agitó a 120 °C durante 14 horas. Se dejó que la mezcla resultante volviera a temperatura ambiente y se separaron las dos fases. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (c-hexano) para obtener el compuesto del título (2,5 g, 79 %) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,52 (1H, s), 8,29-8,26 (1H, m), 7,63 -7,61 (1H, m), 7,34-7,33 (2H, m), 7,23 (1H, m), 7,13 (1H, m), 3,94 (3H, s), 2,04 (3H, s).

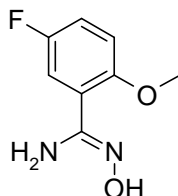
20 **Compuesto intermedio 22: ácido 2'-metil-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico**



- 25 Se añadió hidróxido de litio (1,15 g; 27,6 mmol; 3 eq.) a una solución del compuesto intermedio 21 (2,5 g; 9,2 mmol; 1 eq.) en THF (20 ml) y agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo acuoso se lavó con acetato de etilo. A continuación, la capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con HCl 1,5 M y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,6 g; 70 %) como un sólido de color amarillo.

HPLC (método B): tR 3,70 min (pureza 99,9 %). CL/EM: 255,9 (M-H)⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13,67 (1H, sa), 8,49 (1H, s), 8,26-8,24 (1H, d), 7,58-7,56 (1H, m), 7,35-7,32 (2H, m), 7,27-7,12 (1H, d), 7,10 (1H, d), 2,09-1,99 (3H, s).

Compuesto intermedio 23: 5-fluoro-N'-hidroxi-2-metoxibencenocarboximidamida



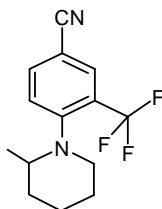
5

Se añadió hidroxilamina (4,97 ml; 82,7 mmol; 5 eq.) a una suspensión de 5-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (Aldrich 527734; 2,5 g; 16,5 mmol; 1 eq.) en EtOH (30 ml) y la mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 3 días hasta sequedad para obtener el compuesto del título (3,04 g, 100 %) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 9,53 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Compuesto intermedio 24: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoico

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



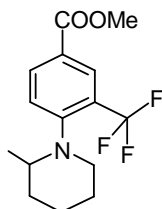
15

Una mezcla de 4-fluoro-3-trifluoro-metilbenzonitrilo (ABCR F043738; 25 g; 132 mmol; 1 eq.) y 2-metilpiperidina (30,3 ml; 264 mmol; 2 eq.) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 80/20) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

20

CL/EM: 269 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,19 (s, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,60-1,31 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 1H), 0,70 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

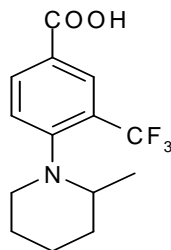
Paso 2: sal clorhidrato de 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoato de metilo



25

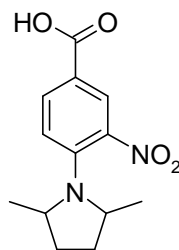
Una mezcla de 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzonitrilo (21 g, 78,4 mmol) y HCl en metanol (4 M, 500 ml) se agitó a 80 °C durante 20 horas, luego se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto del título (25 g, 96 %) como un sólido de color beis.

CL/EM: 301,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,20-8,18 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 1H), 0,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

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

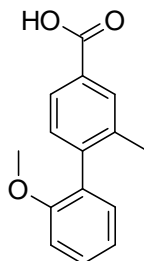
5 Una solución de sal clorhidrato de 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoato de metilo (25 g, 74 mmol) en HCl 4 M (200 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (18 g, 85 %) como un sólido de color blanco.

HPLC (método B): tR 5,53 min (pureza 98,3 %). CL/EM: 287,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,60-2,49 (m, 1H), 1,90-1,89 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 1H), 1,41-1,40 (m, 1H), 0,77 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Compuesto intermedio 25: ácido 4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-3-nitrobenzoico

10 Una mezcla de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (300 mg; 1,62 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetilpirrolidina (Maybridge AC11676DA; 0,70 ml; 5,72 mmol; 3,53 eq.) se agitó a 100 °C durante 5 minutos en el MO. La solución se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua (100 ml). La fase acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml) y, a continuación, se acidificó a pH 5 con ácido acético. La extracción con éter dietílico (150 ml), el secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (360 mg, 84 %) como un sólido de color naranja.

HPLC (método A): tR 3,82 min (pureza 100 %). CL/EM: 264,9 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 26: ácido 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico**Paso 1: 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo**

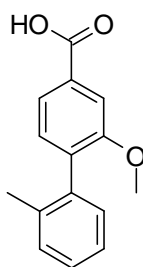
25 Una suspensión de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (4,9 g; 21,4 mmol; 1 eq.), ácido 2-metoxifenilborónico (Aldrich 44523-1; 3,6 g; 23,5 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (14,8 g; 107 mmol; 5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (2,47 g; 2,14 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (24,5 ml) y agua (24,5 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó adicionalmente con tolueno (500 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), a

continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) para obtener el compuesto del título (4,38 g; 80 %) como un aceite incoloro. HPLC (método A): tR 4,85 min (pureza 98,9 %). CL/EM: 257,0 (M+H)⁺.

Paso 2: ácido 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

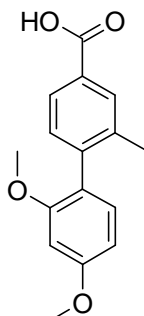
- 5 Se añadió hidróxido sódico (5 M; 4,7 ml; 23,4 mmol; 3 eq.) a una solución de 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (2 g; 7,8 mmol; 1 eq.) en EtOH (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora y luego se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (400 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 200 ml); a continuación se acidificó a pH 2 con HCl conc. La solución se concentró hasta aproximadamente 80 ml, el precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón.
- 10 HPLC (método A): tR 4,05 min (pureza 98,5 %). CL/EM: 240,9 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 27: ácido 2-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico



- 15 Una suspensión de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (Combi-blocks CA-4192; 2,5 g; 10,2 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (Aldrich 393606; 1,53 g; 11,2 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (7,05 g, 51 mmol, 5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (1,18 g; 1,02 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (12,5 ml) y agua (12,5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó adicionalmente con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo (2,5 g; 9,75 mmol; 1 eq.) se
- 20 recogió en EtOH (75 ml), se añadió hidróxido sódico (5 M; 5,85 ml; 29,3 mmol; 3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante dos horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió en agua (400 ml) y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo; a continuación se acidificó a pH 2 con HCl conc. La solución se concentró hasta aproximadamente 80 ml y el precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (1,95 g; 79 %) como un sólido de color beis.
- 25 HPLC (método A): tR 4,05 min (pureza 97,3 %). CL/EM: 240,9 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 28: ácido 2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

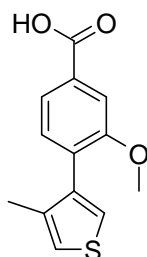


- 30 Una suspensión de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (3,0 g; 13,1 mmol; 1 eq.), ácido 2,4-dimetoxifenilborónico (Aldrich 483486; 2,62 g; 14,4 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (9,05 g, 65,5 mmol, 5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (1,51 g; 1,31 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (15 ml) y agua (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó adicionalmente con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo (2,0 g; 6,99 mmol; 1 eq.) se recogió en EtOH (60 ml), se

añadió hidróxido sódico (5 M; 4,19 ml; 21 mmol; 3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió en agua (400 ml) y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo; a continuación se acidificó a pH 2 con HCl conc. La solución se concentró hasta aproximadamente 80 ml y el precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja.

5 HPLC (método A): tR 3,87 min (pureza 99,7 %). CL/EM: 270,9 (M-H)⁻.

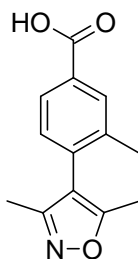
Compuesto intermedio 29: ácido 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoico



10 Una suspensión de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (2,5 g; 10,2 mmol; 1,00 eq.), ácido 4-metil-3-tiofenoborónico (Aldrich 542393; 1,59 g; 11,2 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (7,05 g, 51 mmol, 5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (1,18 g; 1 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (12,5 ml) y agua (12,5 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó adicionalmente con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo (2,3 g; 8,77 mmol; 1 eq.) se recogió en EtOH (69 ml), se
15 añadió hidróxido sódico (5 M; 5,26 ml; 26,3 mmol; 3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió en agua (200 ml) y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo; a continuación se acidificó a pH 2 con HCl conc. La solución se concentró hasta aproximadamente 100 ml y el precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (1,81 g; 71%) como un sólido de color marrón.

HPLC (método A): tR 3,99 min (pureza 97,4 %). CL/EM: 246,9 (M-H)⁻.

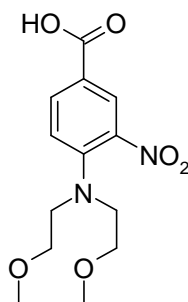
20 **Compuesto intermedio 30: ácido 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilbenzoico**



25 Una suspensión de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (4 g; 17,5 mmol; 1 eq.), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (Fluorochem 11035; 4,28 g; 19,2 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (12,1 g, 87,3 mmol, 5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (2,02 g; 1,75 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (20 ml) y agua (20 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó adicionalmente con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo (3 g; 12,2 mmol; 1 eq.) se recogió en EtOH (90 ml), se añadió hidróxido sódico (5 M; 7,34 ml; 36,7 mmol; 3 eq.) y la mezcla de
30 reacción se agitó a 60 °C durante una hora. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió en agua (200 ml) y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo; a continuación se acidificó a pH 2 con HCl conc. La solución se concentró hasta aproximadamente 100 ml y el precipitado se filtró y se secó. La trituración en Et₂O y la filtración proporcionaron el compuesto del título como un sólido de color beis.

HPLC (método A): tR 3,13 min (pureza 97,1 %).

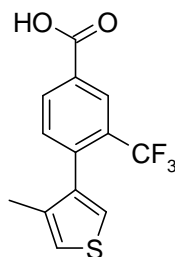
35 **Compuesto intermedio 31: ácido 4-[bis(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoico**



5 Se añadió bis(2-metoxietil)amina (Aldrich B4,820-7; 1,6 g; 12 mmol; 3 eq.) a una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (740 mg; 4 mmol; 1 eq.) en EtOH (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, a 70 °C durante 20 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se repartió entre NaOH 0,5 M y Et₂O. La capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 5 M, se extrajo con acetato de etilo (3x) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación del solvente, el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-pentano para obtener el compuesto del título (1,12 g; 94 %) como un sólido de color amarillo.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,95 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H) 3,50-3,36 (m, 8H), 3,18 (s, 6H).

Compuesto intermedio 32: ácido 4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)benzoico



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

15 Se añadió cloruro de tionilo (16,2 ml; 223 mmol; 4 eq.) a una suspensión de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (15 g; 55,8 mmol; 1 eq.) en MeOH (300 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

El solvente se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (14,8 g; 94 %) como un sólido de color naranja.

20 HPLC (método A): tR 4,71 min (pureza 99,0 %).

Paso 2: 4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)benzoato

25 Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (3,5 g; 12,4 mmol; 1 eq.), ácido 4-metil-3-tiofenoborónico (1,93 g; 13,6 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (8,54 g; 61,8 mmol, 5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (1,43 g; 1,24 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (17,5 ml) y agua (17,5 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas, sobre la cual se añadió ácido 4-metil-3-tiofenoborónico (0,88 g; 6,2 mmol; 0,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas más, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3 g; 81 %) como un aceite de color marrón.

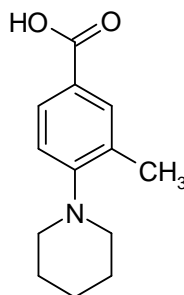
30 HPLC (método A): tR 5,21 min (pureza 68,1 %).

Paso 3: ácido 4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)benzoico

- 5 Hidróxido sódico (5 M; 6 ml; 30 mmol; 3 eq.) a una solución de 4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (3 g; 10 mmol; 1 eq.) en EtOH (90 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se recogió en agua (300 ml) y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml); a continuación se acidificó a pH 2 con HCl conc. La solución se concentró hasta aproximadamente 100 ml y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,6 g, 91 %) como un aceite de color marrón.

HPLC (método A): tR 4,53 min (pureza 95,5 %). CL/EM: 284,9 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 33: ácido 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoico



10 **Paso 1: 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoato de metilo**

- Se añadieron BINAP (0,67 g; 1,1 mmol; 0,05 eq.) y acetato de paladio (0,24 g; 1,1 mmol; 0,05 eq.) a una suspensión de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5 g; 21,8 mmol; 1 eq.), Cs₂CO₃ (10,65 g; 32,7 mmol; 1,5 eq.) y piperidina (2,2 g; 26 mmol; 1,2 eq.) en dioxano (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas. Tras la filtración a través de una almohadilla de Celite®, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 80/20) para obtener el compuesto del título (4,9 g; 96 %) como un sólido de color marrón.

CL/EM: 233,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,84-7,82 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,93-2,90 (m, 4H), 1,76-1,67 (m, 4H, m), 1,63-1,62 (m, 2H).

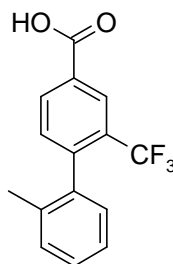
Paso 2: ácido 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoico

- 20 Se añadió hidróxido de litio (2,5 g; 103 mmol; 5 eq.) a una solución de 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoato de metilo (4,8 g; 20,6 mmol; 1 eq.) en THF (100 ml) y agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se diluyó con agua y la capa acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 4 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4,0 g; 89 %) como un sólido de color amarillo.

HPLC (método B): tR 5,47 min (pureza 99,0 %). CL/EM: 219,9 (M+H)⁺.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,71-7,70 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 2,84-2,82 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,64-1,59 (m, 4H), 1,54-1,53 (m, 2H).

Compuesto intermedio 34: ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



30

Paso 1: 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

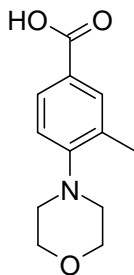
- 5 Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (6 g; 21,2 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (3,17 g; 23,3 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (14,65 g, 106 mmol, 5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (2,45 g; 2,12 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (30 ml) y agua (30 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó adicionalmente con tolueno (20 ml). El filtrado se concentró al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (5 g; 80 %) como un aceite de color marrón.

HPLC (método A): tR 5,33 min (pureza 60,0 %).

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

- 10 Se añadió hidróxido sodico (5 M; 10,2 ml; 51 mmol; 3 eq.) a una solución de 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (5 g; 17 mmol; 1 eq.) en EtOH (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió en agua (300 ml) y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). El pH se ajustó a 2 con HCl conc. y la solución se concentró hasta aproximadamente 150 ml. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (3,33 g; 70 %) como un sólido de color beis.
- 15 HPLC (método A): tR 4,57 min (pureza 98,7 %). CL/EM: 278,9 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 35: ácido 3-metil-4-morfolin-4-ilbenzoico



Paso 1: 3-metil-4-morfolin-4-ilbenzoato de metilo

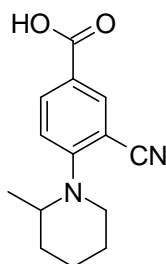
- 20 Se añadieron BINAP (0,67 g; 1,1 mmol; 0,05 eq.) y acetato de paladio (0,24 g; 1,1 mmol; 0,05 eq.) a la suspensión de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5 g; 21,8 mmol; 1 eq.), Cs₂CO₃ (10,65 g; 32,7 mmol; 1,5 eq.) y morfolina (2,3 g; 26 mmol; 1,2 eq.) en dioxano (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas. Tras la filtración a través de una almohadilla de Celite®, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 80/20) para obtener el compuesto del título (4,3 g; 84 %) como un sólido de color amarillo.
- 25 CL/EM: 236,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,90-7,86 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,12-3,10 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

Paso 2: ácido 3-metil-4-morfolin-4-ilbenzoico

- 30 Se añadió hidróxido de litio (2 g; 84,6 mmol; 5 eq.) a una solución de 3-metil-4-morfolin-4-ilbenzoato de metilo (4 g; 17 mmol; 1 eq.) en THF (100 ml) y agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se diluyó con agua y la capa acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 4 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sodico y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3,6 g; 97 %) como un sólido de color amarillo.
- HPLC (método B): tR 2,36 min (pureza 99,3 %). CL/EM: 222,1 (M+H)⁺.

- 35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,5 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 4H), 2,90-2,88 (m, 4H), 2,33 (s, 3H).

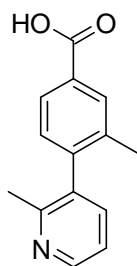
Compuesto intermedio 36: ácido 3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico



Se añadió 2-metilpiperidina (744 mg; 7,5 mmol; 5 eq.) a una solución de 3-ciano-4-fluorobenzoato de metilo (269 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se repartió entre acetato de etilo y agua y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 M, luego en salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se recogió en THF (5 ml), se añadió LiOH (126 mg; 3 mmol, 2 eq.) y a continuación agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución resultante se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 0,1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (294 mg; 80 %) como un sólido blanquecino.

CL/EM: 245,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,99 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 1,87-1,46 (m, 6H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

Compuesto intermedio 37: ácido 3-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)benzoico



Paso 1: 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una suspensión de ácido 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (Synthech BC3558-001; 800 mg; 3,05 mmol; 1 eq.) en MeOH (16 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,89 ml; 12,2 mmol; 4 eq.) y la mezcla de reacción de agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo sin procesar se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (751 mg; 89 %) como un sólido de color blanco.

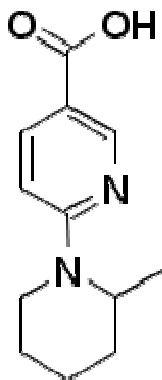
HPLC (método A): tR 5,28 min (pureza 78,4 %). CL/EM: 276,9 (M+H)⁺.

Paso 2: ácido 3-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)benzoico

Una mezcla de 3-bromo-2-metilpiridina (0,13 ml; 1,16 mmol; 1 eq.), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (353 mg; 1,28 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (803 mg, 5,81 mmol, 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (134 mg; 0,12 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (1 ml) y agua (1 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó adicionalmente con tolueno (20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat., agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo (250 mg; 1,04 mmol; 1 eq.) se recogió en EtOH (7,5 ml) e hidróxido sódico (5 M; 0,62 ml; 3,11 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (50 ml) y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml); a continuación se acidificó a pH 2 con HCl conc. La solución se concentró al vacío hasta aproximadamente 15 ml y el precipitado se filtró y se lavó con ACN para obtener el compuesto del título (190 mg; 72 %) como un sólido de color beis.

HPLC (método A): tR 0,88 min (pureza 97,1 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) □ 13,04 (s, 1H), 8,78-8,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,98-7,95 (dd, J = 1,9, 8,0 Hz, 1H), 7,77-7,76 (m, 2H), 7,56-7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Compuesto intermedio 38: ácido 6-(2-metilpiperidin-1-il)nicotínico



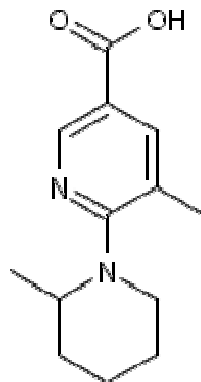
5

-cloronicotinonitrilo (Maybridge SPB04745; 1,5 g; 10,8 mmol; 1 eq.) y 2-metilpiperidina (25,6 ml; 216,5 mmol; 20 eq.) se agitó a 90 °C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Al residuo (1,5 g; 7,45 mmol; 1 eq.) en agua (90 ml) se añadió hidróxido de potasio (2,09 g; 37,3 mmol; 5 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y el filtrado se acidificó a pH 6 con HCl 1 M. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis.

10

HPLC (método A): tR 3,41 min (pureza 97,9 %). CL/EM: 221,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 39: ácido 5-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)nicotínico



15

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

Una mezcla de 5-ciano-2-fluoro-3-metilpiridina (Molekula M52391889; 1,5 g; 11 mmol; 1 eq.) y 2-metilpiperidina (5,2 ml; 44,1 mmol; 4 eq.) se agitó a 90 °C durante 16 horas.

20

Se dejó que la mezcla de reacción volviera a la temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,2 g; 93 %) como un aceite de color marrón.

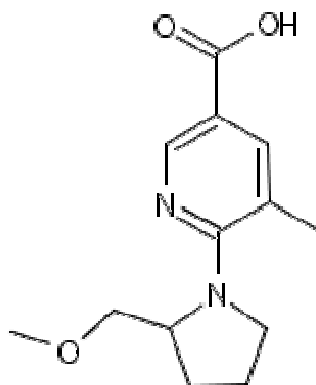
HPLC (método A): tR 3,60 min (pureza 84,5 %). CL/EM: 216,2 (M+H)⁺.

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

Una mezcla de 5-metil-6-(2-metilpiperidin-1-il)nicotinonitrilo (1 g; 4,64 mmol; 1 eq.) e hidróxido de potasio (1,3 g; 23,2 mmol; 5 eq.) en agua (60 ml) se agitó a reflujo durante 16 horas. El pH se ajustó a 5-6 con HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,1 g; 100 %) como un aceite de color amarillo.

- 5 HPLC (método A): tR 1,82 min (pureza 88,7 %). CL/EM: 235,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 40: ácido 6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotínico



-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo

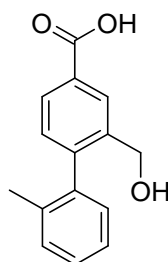
- 10 Se añadieron 2-(metoximetil)pirrolidina (Acb-blocks C5A-0029; 406 mg; 3,53 mmol; 1,2 eq.) y DIEA (1,52 ml; 8,82 mmol; 3 eq.) a una solución de 5-ciano-2-fluoro-3-metilpiridina (400 mg; 2,94 mmol; 1 eq.) en 1-butanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Se dejó que la mezcla de reacción volviera a la temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,59 g; 87 %) como un aceite de color amarillo.
- 15 HPLC (método A): tR 2,42 min (pureza 99,1 %). CL/EM: 200,1 (M+H)⁺.

Paso 2: ácido 6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotínico

- Una mezcla de 6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo (591 mg; 2,56 mmol; 1 eq.) e hidróxido de potasio (717 mg; 12,8 mmol; 5 eq.) en agua (20 ml) se agitó a reflujo durante 16 horas. El pH se ajustó a 5-6 con HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,63 g; 99 %) como un aceite de color blanco.
- 20

HPLC (método A): tR 1,44 min (pureza 96,6 %). CL/EM: 219,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 41: ácido 2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico



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

5 A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (Aldrich 532878, 50 g; 218 mmol; 1 eq.) en CHCl_3 (1 l) se añadieron NBS (46,6 g; 262 mmol; 1,2 eq.) en una porción y α,α' -azoisobutironitrilo (0,72 g; 4,37 mmol; 0,02 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. (400 ml) y después con salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se lavó con n-pentano (2 x 500 ml) obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 4,44 min (pureza 97,9 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

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

10 A una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (6,5 g; 21 mmol; 1 eq.) en AcOH (32,5 ml) se añadió acetato sódico (3,46 g; 42 mmol, 2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. al 5 %, a continuación con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 5/1) permitió obtener el compuesto del título (4,78 g; 79 %) como un sólido de color blanco.

15 HPLC (método A): tR 4,37 min (pureza 98,1 %). RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) 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).

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

20 Una mezcla de 3-[(acetiloxi)metil]-4-bromobenzoato de metilo (4,7 g; 16,4 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (2,45 g; 18 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (11,3 g, 82 mmol, 5 eq.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,89 g; 1,64 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (23,5 ml) y agua (23,5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, 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 acetato de etilo (250 ml) y se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4,9 g; 100 %) como un aceite de color marrón.

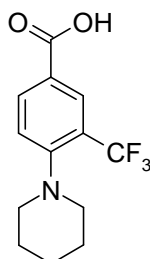
25 HPLC (método A): tR 5,23 min (pureza 62,3 %).

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

30 Se añadió hidróxido sódico (5 M; 12,1 ml; 60,3 mmol; 3 eq.) a una solución de 2-[(acetiloxi)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (6 g; 20 mmol; 1 eq.) en EtOH (180 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió en agua (500 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3,46 g; 71 %) como un sólido de color amarillo.

35 HPLC (método A): tR 3,77 min (pureza 96,1 %). CL/EM: 241,2 (M-H) $^-$. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,97 (sa, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,87-7,84 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,86 Hz, 1H), 7,37-7,06 (m, 5H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,25-4,09 (m, 2H), 2,01 (s, 3H)

Compuesto intermedio 42: ácido 4-piperidin-1-il-3-(trifluorometil)benzoico



Paso 1: 4-piperidin-1-il-3-(trifluorometil) benzonitrilo

Una mezcla de 4-fluoro-3-trifluoro-metilbenzonitrilo (5 g; 26,4 mmol; 1 eq.) y piperidina (5,2 ml; 52,8 mmol; 2 eq.) se agitó a 100 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 85/15) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino.

HPLC (método B): tR 4,80 min (pureza 99,1 %).

CL/EM: 255,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,87 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 4H), 1,85-1,80 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 2H).

Paso 2: 4-piperidin-1-il-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

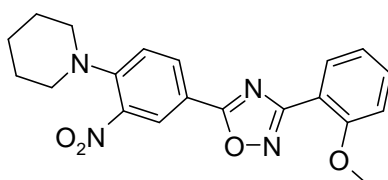
10 Una mezcla de 4-piperidin-1-il-3-(trifluorometil) benzonitrilo (7,4 g, 27 mmol) y HCl en metanol (4M, 250 ml) se agitó a 60 °C durante 12 horas, después se concentró hasta sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ ac. al 10 % y la capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera. El secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (6,6 g; 85 %) como un aceite de color amarillo.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04-2,99 (m, 4H), 1,81-1,78 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 2H).

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

20 Se añadió hidróxido de litio (2,83 g; 67,5 mmol; 2 eq.) a una solución de 4-piperidin-1-il-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (9,7 g; 33,7 mmol; 1 eq.) en THF (50 ml) y agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en agua. Esta capa acuosa se lavó con DCM, se acidificó a pH 2 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3,0 g; 95 %) como un sólido de color blanco. HPLC (método B): tR 4,36 min (pureza 91,7 %). CL/EM: 272,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 4H), 1,65-1,60 (m, 4H), 1,57-1,53 (m, 2H).

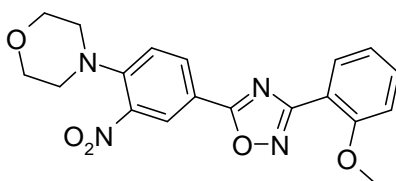
Ejemplo 1: 1-{4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-nitrofenil}piperidina



30 Se hicieron reaccionar tricloroacetnitrilo (0,08 ml; 0,75 mmol; 1,50 eq.), el compuesto intermedio 4 (125 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), trifetilfosfina unida a polímero (499,49 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 1 (91,31 mg; 0,55 mmol; 1,10 eq.) y DIEA (0,17 ml; 1 mmol; 2 eq.) según el procedimiento general 1. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) seguido de la cristalización (Et₂O/n-hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido naranja.

HPLC (método A): tR 5,32 min (pureza 97,4 %). CL/EM: 381,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: 4-{4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-nitrofenil}morfolina

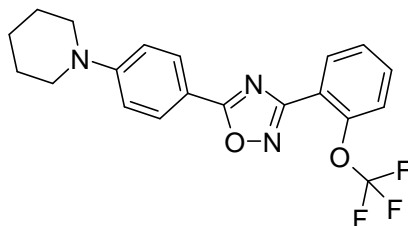


35

5 Se hicieron reaccionar tricloroacetnitrilo (0,08 ml; 0,75 mmol; 1,50 eq.), el compuesto intermedio 5 (126 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), trifenilfosfina unida a polímero (499,55 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 1 (91,32 mg; 0,55 mmol; 1,10 eq.) y DIEA (0,17 ml; 1 mmol; 2 eq.) según el procedimiento general 1. La purificación mediante cromatografía en columna usando DCM como eluyente proporcionó un aceite de color naranja que cristalizó con el tiempo para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.

HPLC (método A): tR 4,35 min (pureza 93,4 %). CL/EM: 383,0 (M+H)⁺.

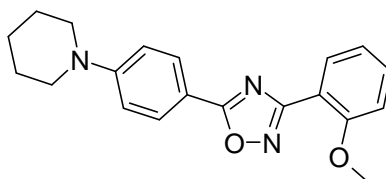
Ejemplo 3: 1-(4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)piperidina



10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (166,96 mg; 1,32 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 6 (90 mg; 0,44 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (96,53 mg; 0,44 mmol; 1 eq.) y DIEA (170,01 ml; 1,32 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

HPLC (método A): tR 5,39 min (pureza 99,5 %). CL/EM: 390,0 (M+H)⁺.

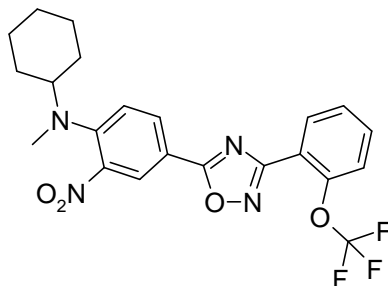
Ejemplo 4: 1-(4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil)piperidina



15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (166,96 mg; 1,32 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 6 (90 mg; 0,44 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (72,87 mg; 0,44 mmol; 1 eq.) y DIEA (170,01 mg; 1,32 mmol; 3 eq.) en THF (1 ml) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización (Et₂O/n-hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

20 HPLC (método A): tR 4,10 min (pureza 95,0 %). CL/EM: 336,0 (M+H)⁺.

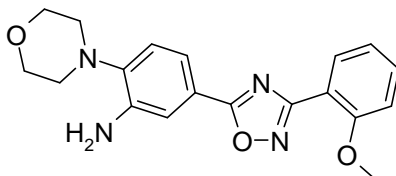
Ejemplo 5: N-ciclohexil-N-metil-2-nitro-4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina



25 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 7 (139,15 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) seguido de la cristalización (n-hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 6,44 min (pureza 98,6 %). CL/EM: 463,2 (M+H)⁺.

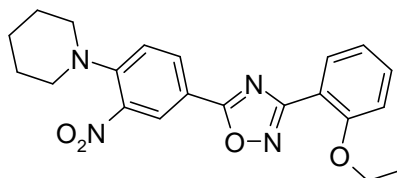
Ejemplo 6: 5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-morfolin-4-ilanilina



- 5 Se añadió cloruro de estaño dihidratado (147,53 mg; 0,65 mmol; 5 eq.) a una solución del ejemplo 2 (50 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. Tras enfriar, la solución se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó cuatro veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo. Este último se trituró en Et₂O y se filtró para obtener el compuesto del título (38 mg, 82 %) como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 3,60 min (pureza 96,7 %). CL/EM: 353,1 (M+H)⁺.

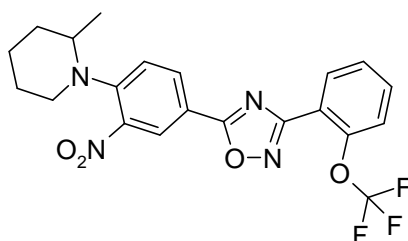
10 **Ejemplo 7: 1-{4-[3-(2-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-nitrofenil}piperidina**



- 15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 4 (125,13 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 3 (90,10 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (0,17 ml; 1 mmol; 2 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía (c-hexano/acetato de etilo, 95/5 y después 90/10) proporcionaron el compuesto del título (139 mg; 70 %) como un aceite de color naranja.

HPLC (método A): tR 5,73 min (pureza 98,0 %). CL/EM: 395,1 (M+H)⁺.

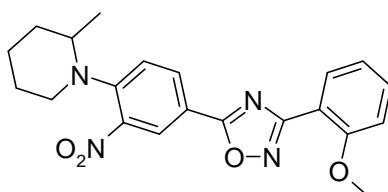
Ejemplo 8: 2-metil-1-(2-nitro-4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)piperidina



- 20 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 8 (132,14 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) seguido de la cristalización (Et₂O/n-hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 6,26 min (pureza 98,4 %). CL/EM: 449,2 (M+H)⁺.

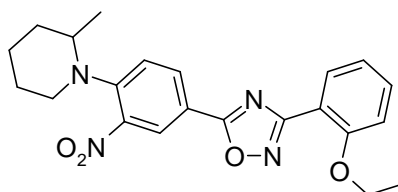
25 **Ejemplo 9: 1-{4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-nitrofenil}-2-metilpiperidina**



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 8 (132,14 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (83,09 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) proporcionó el compuesto del título (162 mg, 82 %) como un aceite de color naranja.

HPLC (método A): tR 5,46 min (pureza 98,0 %). CL/EM: 395,1 (M+H)⁺.

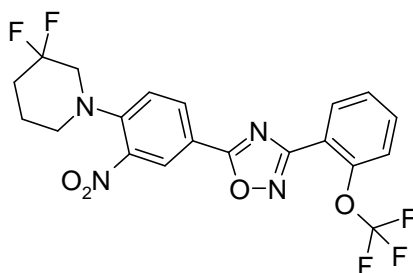
Ejemplo 10: 1-{4-[3-(2-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-nitrofenil}-2-metilpiperidina



10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 8 (132,14 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 3 (90,10 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color naranja.

HPLC (método A): tR 5,98 min (pureza 97,6 %). CL/EM: 409,2 (M+H)⁺.

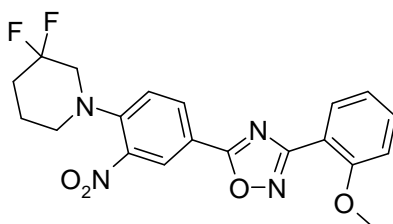
Ejemplo 11: 3,3-difluoro-1-(2-nitro-4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)piperidina



15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 9 (143,12 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización (acetato de etilo/n-hexano) proporcionó el compuesto del título (218 mg; 93 %) como un sólido de color amarillo.

20 HPLC (método A): tR 5,64 min (pureza 99,1 %). CL/EM: 470,9 (M+H)⁺.

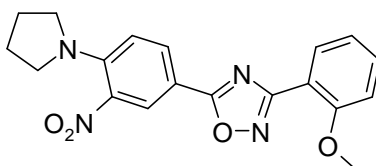
Ejemplo 12: 3,3-difluoro-1-{4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-nitrofenil}piperidina



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 9 (143,12 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (83,09 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización (acetato de etilo/n-hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 4,97 min (pureza 99,4 %). CL/EM: 417,0 (M+H)⁺.

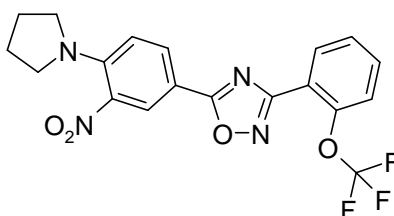
Ejemplo 13: 3-(2-metoxifenil)-5-(3-nitro-4-pirrolidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol



10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 10 (118,11 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (83,09 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color naranja.

HPLC (método A): tR 4,82 min (pureza 96,7 %). CL/EM: 366,9 (M+H)⁺.

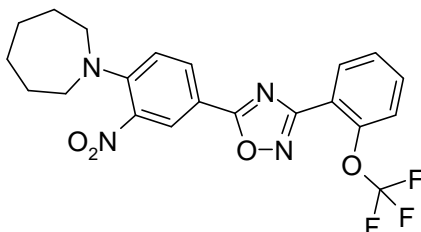
Ejemplo 14: 5-(3-nitro-4-pirrolidin-1-ilfenil)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 10 (118,11 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color naranja.

20 HPLC (método A): tR 5,64 min (pureza 93,1 %). CL/EM: 420,9 (M+H)⁺.

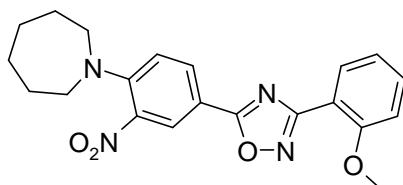
Ejemplo 15: 1-(2-nitro-4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)azepán



Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 11 (132,14 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

5 HPLC (método A): tR 6,07 min (pureza 87,8 %). CL/EM: 448,9 (M+H)⁺.

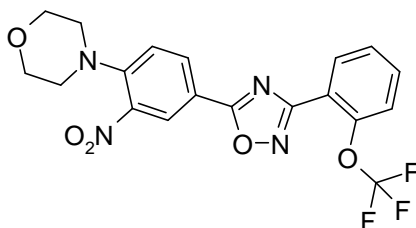
Ejemplo 16: 1-{4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-nitrofenil}azepán



10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 11 (132,14 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (83,09 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color naranja.

HPLC (método A): tR 5,29 min (pureza 88,5 %). CL/EM: 395,0 (M+H)⁺.

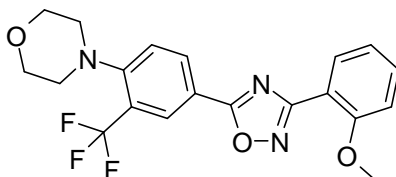
Ejemplo 17: 4-(2-nitro-4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)morfolina



15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (131 µl; 1,55 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 5 (130 mg; 0,52 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (113,47 mg; 0,52 mmol; 1 eq.) y DIEA (114,20 µl; 1,55 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

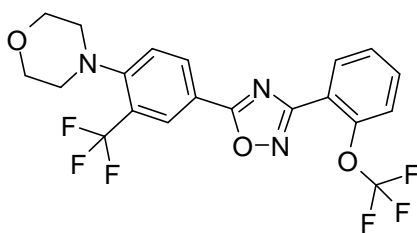
HPLC (método A): tR 5,24 min (pureza 96,7 %). CL/EM: 436,9 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 18: 4-[4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(trifluorometil)fenil]morfolina**



25 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 14 (137,61 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (83,09 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización (acetato de etilo/n-pentano) proporcionó el compuesto del título (160 mg; 79 %) como un sólido de color blanquecino. HPLC (método A): tR 4,98 min (pureza 95,7 %). CL/EM: 406,1 (M+H)⁺.

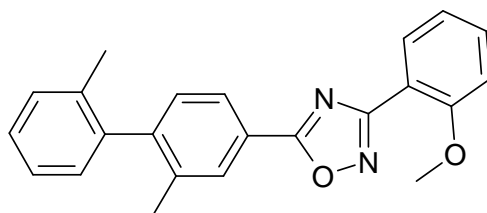
Ejemplo 19: 4-[4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(trifluorometil)fenil]morfolina



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 14 (137,61 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización (n-pentano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

HPLC (método A): tR 5,78 min (pureza 98,9 %). CL/EM: 459,9 (M+H)⁺.

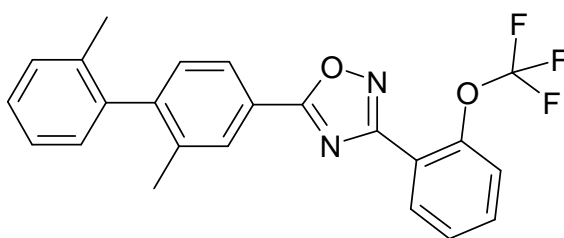
Ejemplo 20: 5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



10 Se hicieron reaccionar tricloroacetronitrilo (0,08 ml; 0,75 mmol; 1,50 eq.), el compuesto intermedio 16 (113 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), trifenilfosfina unida a polímero (499,40 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 2 (91,29 mg; 0,55 mmol; 1,10 eq.) y DIEA (0,17 ml; 1 mmol; 2 eq.) en THF (2 ml) según el procedimiento general 1. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color parduzco.

HPLC (método A): tR 5,87 min (pureza 89,7 %). CL/EM: 357,0 (M+H)⁺.

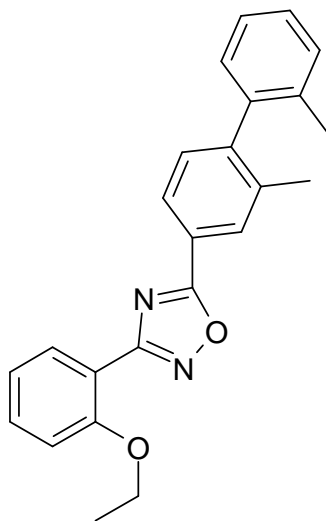
15 **Ejemplo 21: 5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol**



20 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 16 (113,14 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 98/2) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro.

HPLC (método A): tR 6,62 min (pureza 99,1 %). CL/EM: 411,1 (M+H)⁺.

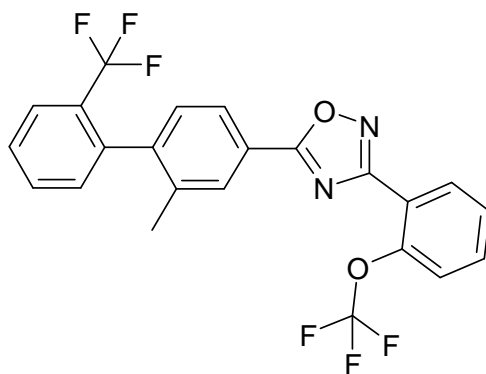
Ejemplo 22: 5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3-(2-etoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (0,04 ml; 0,52 mmol; 1,05 eq.), el compuesto intermedio 16 (113,14 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 3 (90,10 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (0,17 ml; 1 mmol; 2 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 97/3 a 95/5) seguido de la cristalización (etanol/metanol) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 6,29 min (pureza 99,7 %). CL/EM: 371,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 23: 5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol

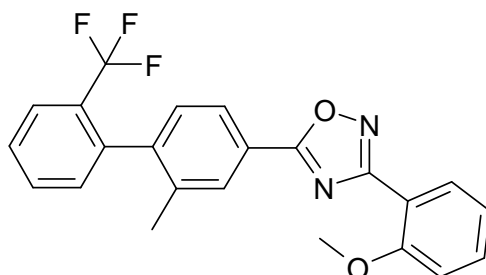


10

Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 18 (140,12 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización (n-hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

15 HPLC (método A): tR 6,45 min (pureza 99,6 %). CL/EM: 465,0 (M+H)⁺.

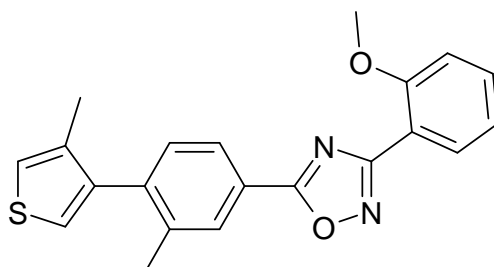
Ejemplo 24: 3-(2-metoxifenil)-5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 18 (140,12 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (83,09 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) proporcionó el compuesto del título (152 mg, 74 %) como un sólido de color blanquecino.

HPLC (método A): tR 5,92 min (pureza 95,2 %). CL/EM: 411,4 (M+H)⁺.

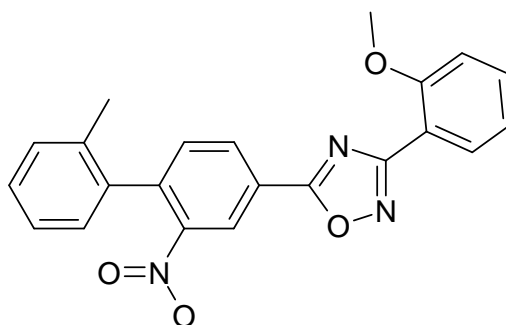
Ejemplo 25: 3-(2-metoxifenil)-5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol



10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (131,13 µl; 1,55 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 20 (120 mg; 0,52 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (85,84 mg; 0,52 mmol; 1 eq.) y DIEA (267,05 µl; 1,55 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) seguido de la cristalización (n-pentano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 5,68 min (pureza 99,9 %). CL/EM: 362,9 (M+H)⁺.

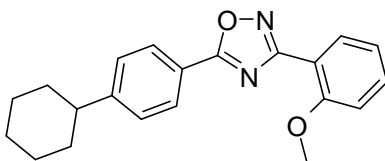
Ejemplo 26: 3-(2-metoxifenil)-5-(2'-metil-2-nitrobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol



15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (118,42 µl; 1,40 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 22 (120 mg; 0,47 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (77,52 mg; 0,47 mmol; 1 eq.) y DIEA (103,36 µl; 1,40 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización (n-pentano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

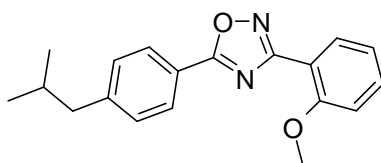
20 HPLC (método A): tR 5,37 min (pureza 94,6 %). CL/EM: 387,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 27: 5-(4-ciclohexilfenil)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



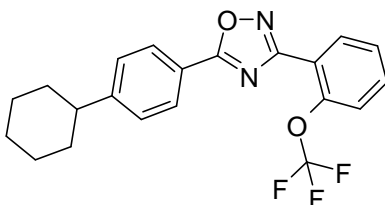
- 5 Se hicieron reaccionar tricloroacetnitrilo (0,15 ml; 1,50 mmol; 1,50 eq.), ácido 4-ciclohexilbenzoico (Lancaster 5086; 204,27 mg; 1,00 mmol; 1 eq.), trifetilfosfina unida a polímero (1,87 g; 3,00 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 1 (182,80 mg; 1,10 mmol; 1,10 eq.) y DIEA (0,34 ml; 2,00 mmol; 2 eq.) según el procedimiento general 1. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 98/2 a 95/5) seguido de la cristalización (metanol) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC (método A): tR 5,98 min (pureza 99,9 %). CL/EM: 335,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 28: 5-(4-isobutilfenil)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



- 10 Se hicieron reaccionar tricloroacetnitrilo (0,15 ml; 1,50 mmol; 1,50 eq.), ácido 4-isobutilbenzoico (Enamine EN300-11610; 204,27 mg; 1,00 mmol; 1 eq.), trifetilfosfina unida a polímero (1,87 g; 3,00 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 1 (182,80 mg; 1,10 mmol; 1,10 eq.) y DIEA (0,34 ml; 2,00 mmol; 2 eq.) según el procedimiento general 1. La purificación mediante cristalización (CH₃CN/agua) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.
- 15 HPLC (método A): tR 5,67 min (pureza 100 %). CL/EM: 309,0 (M+H)⁺.

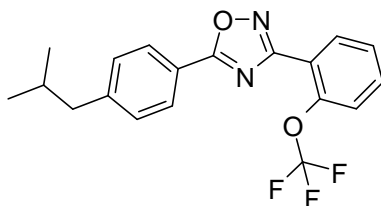
Ejemplo 29: 5-(4-ciclohexilfenil)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



- 20 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (0,04 ml; 0,52 mmol; 1,05 eq.), ácido 4-ciclohexilbenzoico (Lancaster 5086; 89,11 mg; 0,50 mmol; 1,00 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (0,17 ml; 1,40 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 6,66 min (pureza 96,8 %). CL/EM: 389,1 (M+H)⁺.

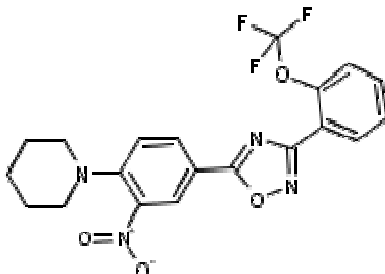
Ejemplo 30: 5-(4-isobutilfenil)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



- 25 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (0,04 ml; 0,52 mmol; 1,05 eq.), ácido 4-isobutilbenzoico (Enamine EN300-11610; 102,13 mg; 0,50 mmol; 1,00 eq.), el compuesto intermedio 2 (110,08 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (0,17 ml; 1,40 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 99/1) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro.

HPLC (método A): tR 6,39 min (pureza 99,1 %). CL/EM: 363,0 (M+H)⁺.

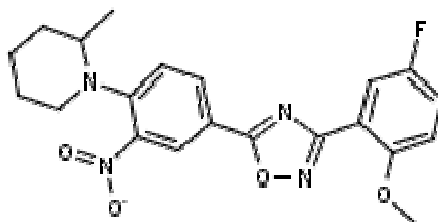
Ejemplo 31: 1-(2-nitro-4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)piperidina



- 5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (71 μ l; 0,84 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 4 (70 mg; 0,28 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (62 mg; 0,28 mmol; 1 eq.) y DIEA (145 μ l; 0,84 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) seguido de la precipitación en n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 6,11 min (pureza 100 %). CL/EM: 434,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: 1-{4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-nitrofenil}-2-metilpiperidina

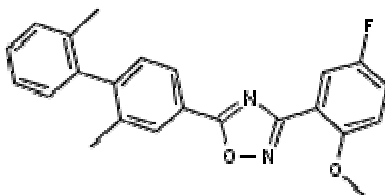


10

El compuesto intermedio 23 (92 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (194 mg; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) seguido de la cristalización a partir de acetato de etilo/n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

- 15 HPLC (método A): tR 5,64 min (pureza 99,2 %). CL/EM: 412,9 (M+H)⁺.

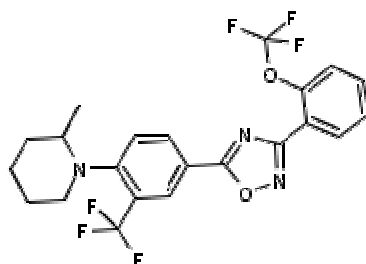
Ejemplo 33: 5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190 mg; 1,5 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 16 (113 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (92 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (194 mg; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

5 HPLC (método A): tR 5,96 min (pureza 100 %). CL/EM: 453,9 (M+H)⁺.

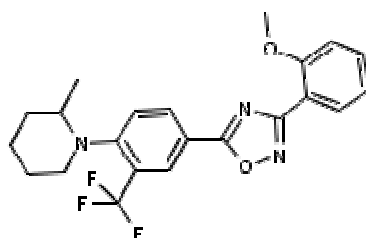
Ejemplo 34: 2-metil-1-[4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-(trifluorometil)fenil]piperidina



10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (106 μ l; 1,25 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 24 (120 mg; 0,42 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (92 mg; 0,42 mmol; 1 eq.) y DIEA (93 μ l; 1,25 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) seguido de la precipitación a partir de n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 7,09 min (pureza 93,5 %). CL/EM: 471,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 35: 1-[4-{3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-(trifluorometil)fenil]-2-metilpiperidina

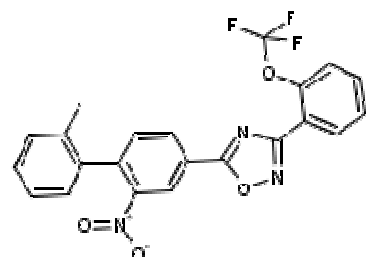


15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (106 μ l; 1,25 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 24 (120 mg; 0,42 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (69 mg; 0,42 mmol; 1 eq.) y DIEA (93 μ l; 1,25 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) seguido de la precipitación a partir de n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

20

HPLC (método A): tR 6,47 min (pureza 99,2 %). CL/EM: 417,6 (M+H)⁺.

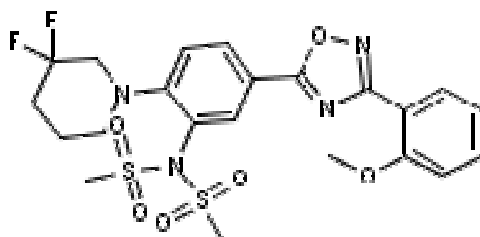
Ejemplo 36: 5-(2'-metil-2-nitrobifenil-4-il)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (118 μ l; 1,40 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 22 (120 mg; 0,47 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (103 mg; 0,47 mmol; 1 eq.) y DIEA (103 μ l; 1,40 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

5 HPLC (método A): tR 6,13 min (pureza 98,3 %). CL/EM: 441,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 37: N-dimetanosulfonil-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-{3-[2-(metoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina



Paso 1: 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-{3-[2-(metoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina

10 Se añadió cloruro de estaño dihidratado (285 mg; 1,26 mmol; 5 eq.) a una solución del ejemplo 12 (105 mg; 0,25 mmol; 1 eq.) en EtOH (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (97 mg; 100 %) como un sólido de color amarillo.

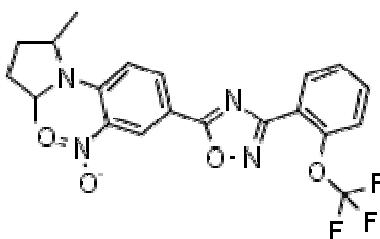
HPLC (método A): tR 4,61 min (pureza 93,3 %). CL/EM: 387,2 (M+H)⁺.

15 Paso 2: N-dimetanosulfonil-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-{3-[2-(metoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina

20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (32 mg; 0,28 mmol; 1,2 eq.) gota a gota a una suspensión de 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina (90 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) y DIEA (60 mg; 0,47 mmol; 2 eq.) en DCM (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Tras la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hexano/acetato de etilo, 70/30) seguido de la cristalización a partir de Et₂O para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

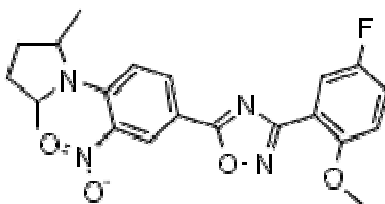
HPLC (método A): tR 4,73 min (pureza 100 %). CL/EM: 542,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 38: 5-[4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-3-nitrofenil]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



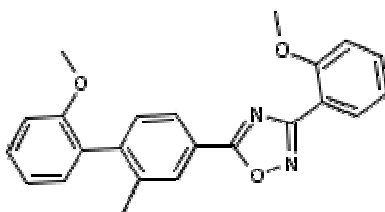
25 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (152 μ l; 1,2 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 25 (106 mg; 0,4 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (88 mg; 0,4 mmol; 1 eq.) y DIEA (155 μ l; 1,2 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización a partir de etil acetato/n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 6,15 min (pureza 100 %). CL/EM: 449,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 39: 5-[4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-3-nitrofenil]-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol

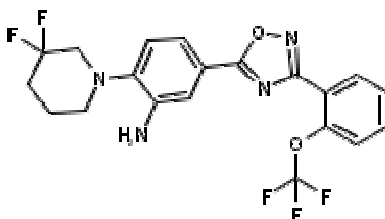
5 El compuesto intermedio 23 (74 mg; 0,4 mmol; 1 eq.) y DIEA (155 μ l; 1,2 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización a partir de etil acetato/n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 5,54 min (pureza 99,3 %). CL/EM: 413,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 40: 5-(2'-metoxi-2-metilbifenil-4-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol

10 El compuesto intermedio 1 (82 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (256 μ l; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) seguido de la precipitación a partir de n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 5,51 min (pureza 97,7 %). CL/EM: 373,0 (M+H)⁺.

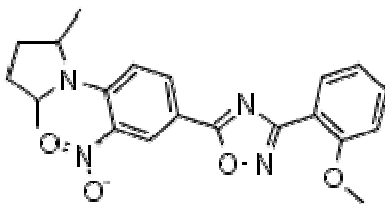
Ejemplo 41: 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-[3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]anilina

15 Se añadió cloruro de estaño dihidratado (478 mg; 2,13 mmol; 5 eq.) a una solución del ejemplo 11 (200 mg; 0,43 mmol; 1 eq.) en EtOH (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 70/30) seguido de la cristalización a partir de n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

20

HPLC (método A): tR 5,54 min (pureza 99,5 %). CL/EM: 440,9 (M+H)⁺.

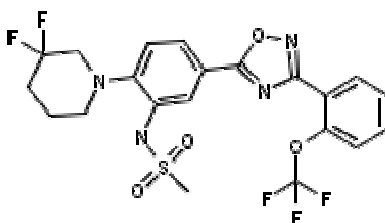
Ejemplo 42: 5-[4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-3-nitrofenil]-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



El compuesto intermedio 1 (66 mg; 0,4 mmol; 1 eq.) y DIEA (155 mg; 1,2 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante precipitación a partir de Et₂O/n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

- 5 HPLC (método A): tR 5,38 min (pureza 99,1 %). CL/EM: 394,9 (M+H)⁺.

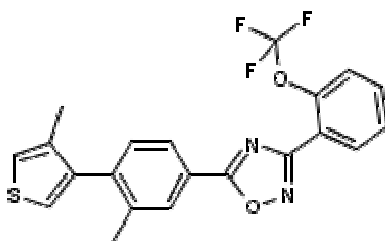
Ejemplo 43: N-(2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)metano-sulfonamida



- 10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (29,23 mg; 0,26 mmol; 0,6 eq.) a una solución del ejemplo 41 (75 mg; 0,43 mmol; 1 eq.) en piridina (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 70/30) seguido de la cristalización a partir de acetato de etilo/n-pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

HPLC (método A): tR 5,31 min (pureza 100 %). CL/EM: 518,6 (M+H)⁺.

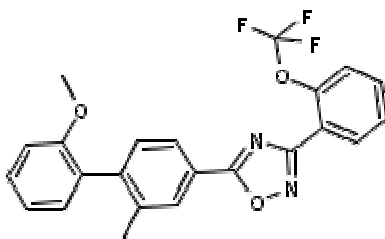
- 15 **Ejemplo 44: 5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol**



- 20 oride (131 μl; 1,55 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 20 (120 mg; 0,52 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (114 mg; 0,52 mmol; 1 eq.) y DIEA (267 μl; 1,55 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 6,57 min (pureza 91,5 %). CL/EM: 417,0 (M+H)⁺.

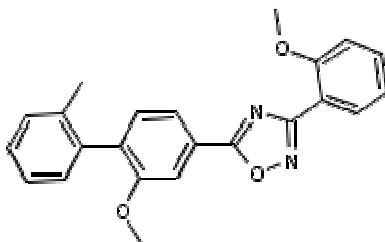
Ejemplo 45: 5-(2'-metoxi-2-metilbifenil-4-il)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (126 μ l; 1,49 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 26 (120 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (109 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (256 μ l; 1,49 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

HPLC (método A): tR 6,16 min (pureza 90,6 %). CL/EM: 427,0 (M+H)⁺.

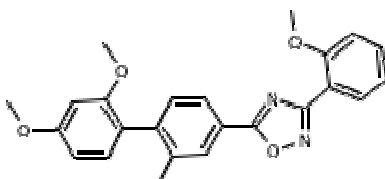
Ejemplo 46: 5-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



10 μ l; 1,49 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 27 (120 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (82 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (256 μ l; 1,49 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante precipitación a partir de DCM/n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color marrón.

HPLC (método A): tR 5,46 min (pureza 95,9 %). CL/EM: 372,9 (M+H)⁺.

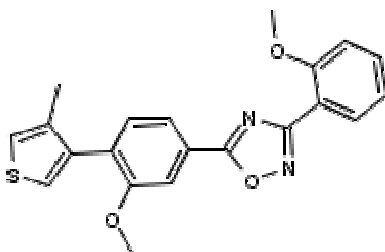
Ejemplo 47: 5-(2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (112 μ l; 1,32 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 28 (120 mg; 0,44 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (73 mg; 0,44 mmol; 1 eq.) y DIEA (228 μ l; 1,32 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante precipitación a partir de DCM/n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 5,53 min (pureza 98,1 %). CL/EM: 403,1 (M+H)⁺.

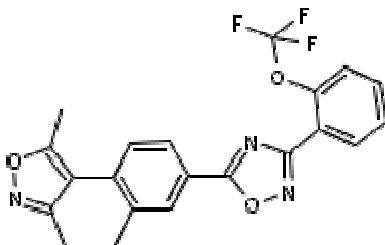
20 **Ejemplo 48: 5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol**



μl ; 1,45 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 29 (120 mg; 0,48 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (80 mg; 0,48 mmol; 1 eq.) y DIEA (250 μl ; 1,45 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante precipitación a partir de DCM/n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

- 5 HPLC (método A): tR 5,49 min (pureza 96,4 %). CL/EM: 378,9 (M+H)⁺.

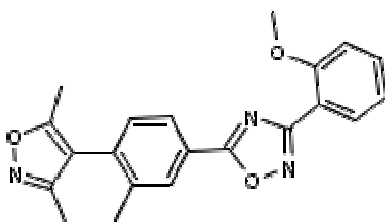
Ejemplo 49: 5-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilfenil]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



- 10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (132 μl ; 1,56 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 30 (120 mg; 0,52 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (114 mg; 0,52 mmol; 1 eq.) y DIEA (268 μl ; 1,56 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

HPLC (método A): tR 5,71 min (pureza 96,7 %). CL/EM: 415,9 (M+H)⁺.

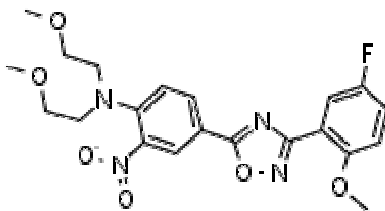
Ejemplo 50: 5-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilfenil]-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



- 15 μl ; 1,56 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 30 (120 mg; 0,52 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (86 mg; 0,52 mmol; 1 eq.) y DIEA (268 μl ; 1,56 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20) proporcionó el compuesto del título como una espuma de color naranja.

HPLC (método A): tR 4,85 min (pureza 93,8 %). CL/EM: 361,9 (M+H)⁺.

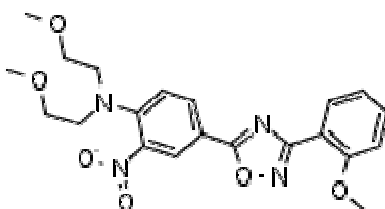
- 20 **Ejemplo 51: 4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N,N-bis(2-metoxietil)-2-nitroanilina**



- 5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190 mg; 1,5 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 31 (149 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (92 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (194 mg; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 50/50) seguido de la cristalización a partir de Et₂O/n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 4,72 min (pureza 96,6 %). CL/EM: 447,1 (M+H)⁺.

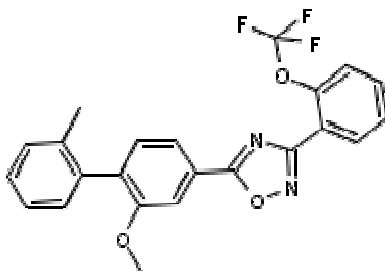
Ejemplo 52: N,N-bis(2-metoxietil)-4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-nitroanilina



- 10 El compuesto intermedio 1 (83 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (194 mg; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 50/50) seguido de la cristalización a partir de Et₂O/n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 4,55 min (pureza 98,0 %). CL/EM: 429,1 (M+H)⁺.

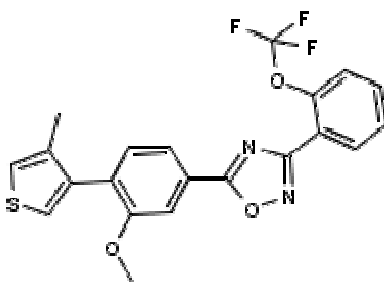
Ejemplo 53: 5-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



- 15 μ l; 1,49 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 27 (120 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (109 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (256 μ l; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

- 20 HPLC (método A): tR 6,39 min (pureza 98,0 %). CL/EM: 427,0 (M+H)⁺.

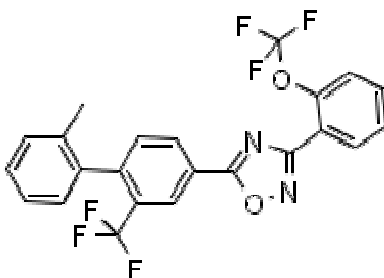
Ejemplo 54: 5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



5 μ l; 1,45 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 29 (120 mg; 0,48 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (106 mg; 0,48 mmol; 1 eq.) y DIEA (250 μ l; 1,45 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

HPLC (método A): tR 6,15 min (pureza 98,1 %). CL/EM: 432,8 (M+H)⁺.

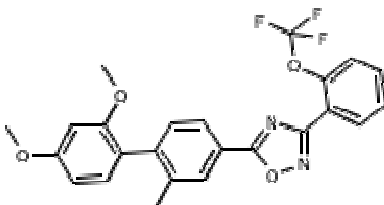
Ejemplo 55: 5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (109 μ l; 1,28 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 34 (120 mg; 0,43 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (94 mg; 0,43 mmol; 1 eq.) y DIEA (221 μ l; 1,28 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

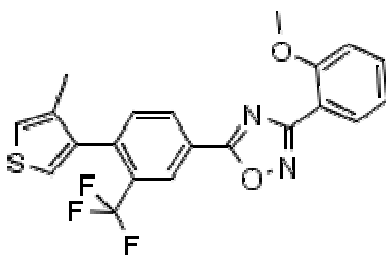
HPLC (método A): tR 6,62 min (pureza 97,8 %). CL/EM: 464,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 56: 5-(2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



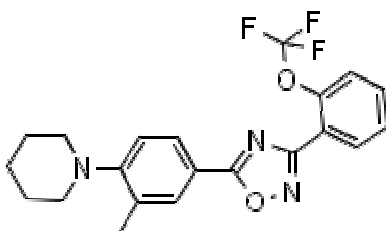
15 μ l; 1,32 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 28 (120 mg; 0,44 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (97 mg; 0,44 mmol; 1 eq.) y DIEA (228 μ l; 1,32 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

20 HPLC (método A): tR 6,11 min (pureza 96,3 %). CL/EM: 457,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 57: 3-(2-metoxifenil)-5-[4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol

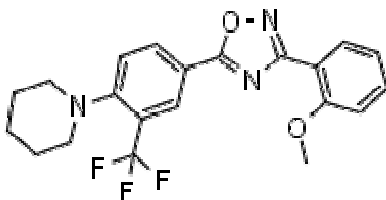
5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (106 μ l; 1,26 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 32 (120 mg; 0,42 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (70 mg; 0,42 mmol; 1 eq.) y DIEA (217 μ l; 1,26 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) seguido de la cristalización a partir de n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 5,77 min (pureza 95,1 %). CL/EM: 416,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 58: 1-(2-metil-4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)piperidina

10 μ l; 1,64 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 33 (120 mg; 0,55 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (120 mg; 0,55 mmol; 1 eq.) y DIEA (283 μ l; 1,64 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

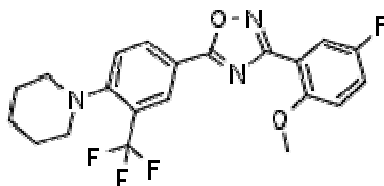
15 HPLC (método A): tR 5,62 min (pureza 93,2 %). CL/EM: 404,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 59: 1-[4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(trifluorometil)fenil]piperidina

20 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190 mg; 1,5 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 42 (137 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (83 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (194 μ l; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización a partir de n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 6,05 min (pureza 99,0 %). CL/EM: 404,0 (M+H)⁺.

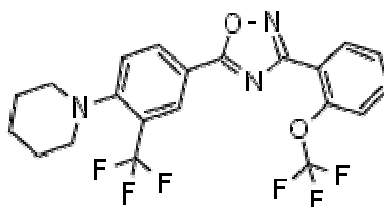
Ejemplo 60: 1-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(trifluorometil)fenil]piperidina



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190 mg; 1,5 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 42 (137 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (92 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (194 mg; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización a partir de n-pentano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 6,20 min (pureza 100 %). CL/EM: 422,2 (M+H)⁺.

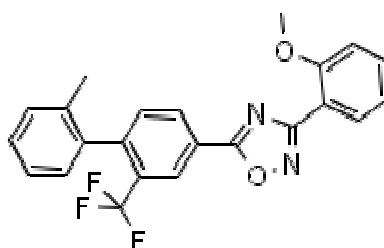
Ejemplo 61: 1-[4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-(trifluorometil)fenil]piperidina



10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190 mg; 1,5 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 42 (137 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (92 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (194 mg; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización a partir de MeOH/agua proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 6,74 min (pureza 100 %). CL/EM: 458,2 (M+H)⁺.

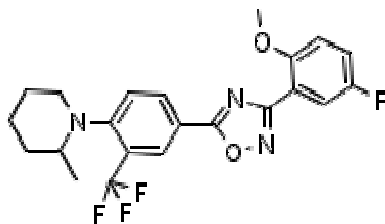
Ejemplo 62: 3-(2-metoxifenil)-5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol



15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (109 μl; 1,28 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 34 (120 mg; 0,43 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (71 mg; 0,43 mmol; 1 eq.) y DIEA (95 μl; 1,28 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

20 HPLC (método A): tR 5,86 min (pureza 92,8 %). CL/EM: 411,2 (M+H)⁺.

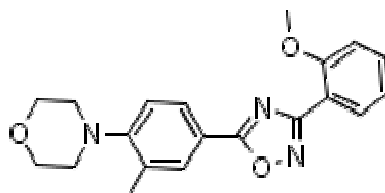
Ejemplo 63: 1-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(trifluorometil)fenil]-2-metilpiperidina



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (106 μ l; 1,25 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 24 (120 mg; 0,42 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (77 mg; 0,42 mmol; 1 eq.) y DIEA (216 μ l; 1,25 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante HPLC preparativa (cantidad creciente de TFA al 0,1 % en CH_3CN , en TFA al 0,1 % en agua) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 6,77 min (pureza 96,1 %). CL/EM: 436,0 (M+H)⁺.

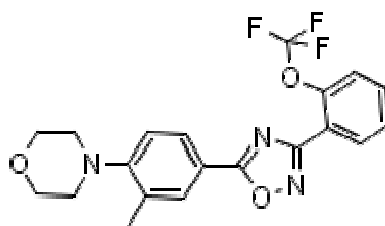
Ejemplo 64: 4-{4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}morfolina



10 μ l; 1,63 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 35 (120 mg; 0,54 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (90 mg; 0,54 mmol; 1 eq.) y DIEA (280 μ l; 1,63 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 95/5) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

HPLC (método A): tR 4,58 min (pureza 99,4 %). CL/EM: 352,2 (M+H)⁺.

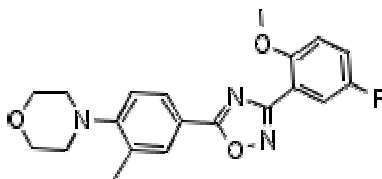
Ejemplo 65: 4-(2-metil-4-{3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)morfolina



15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (138 μ l; 1,63 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 35 (120 mg; 0,54 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (119 mg; 0,54 mmol; 1 eq.) y DIEA (280 μ l; 1,63 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

20 HPLC (método A): tR 5,53 min (pureza 93,4 %). CL/EM: 406,2 (M+H)⁺.

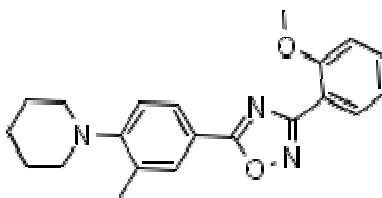
Ejemplo 66: 4-{4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}morfolina



μl ; 1,63 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 35 (120 mg; 0,54 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (100 mg; 0,54 mmol; 1 eq.) y DIEA (280 μl ; 1,63 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante precipitación a partir de DCM/c-hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

5 HPLC (método A): tR 4,78 min (pureza 99,2 %). CL/EM: 370,2 (M+H)⁺.

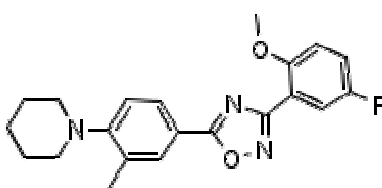
Ejemplo 67: 1-{4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}piperidina



10 μl ; 1,64 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 33 (120 mg; 0,55 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 1 (91 mg; 0,55 mmol; 1 eq.) y DIEA (283 μl ; 1,64 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante HPLC preparativa (cantidad creciente de TFA al 0,1 % en CH₃CN, en TFA al 0,1 % en agua) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color naranja.

HPLC (método A): tR 4,29 min (pureza 100 %). CL/EM: 350,2 (M+H)⁺.

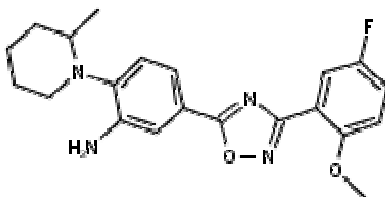
Ejemplo 68: 1-{4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}piperidina



15 μl ; 1,64 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 33 (120 mg; 0,55 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (101 mg; 0,55 mmol; 1 eq.) y DIEA (283 μl ; 1,64 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante HPLC preparativa (cantidad creciente de TFA al 0,1 % en CH₃CN, en TFA al 0,1 % en agua) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 4,64 min (pureza 100 %). CL/EM: 368,2 (M+H)⁺.

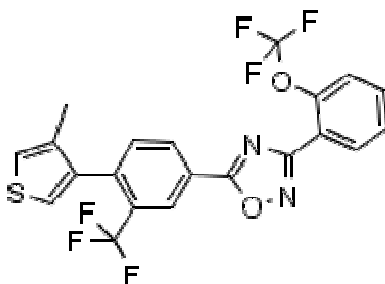
20 **Ejemplo 69: 5-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)anilina**



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190 mg; 1,5 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 8 (132 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (92 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (194 mg; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. Tras la purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 80/20), el residuo se recogió en EtOH (20 ml) y se añadió cloruro de estaño dihidratado (564 mg; 2,5 mmol; 5 eq.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaOH 0,05 M y acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 75/25) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.

10 HPLC (método A): tR 3,50 min (pureza 97,7 %). CL/EM: 383,3 (M+H)⁺.

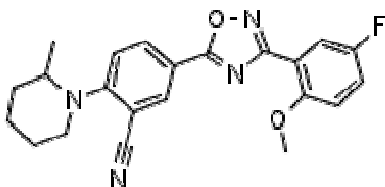
Ejemplo 70: 5-[4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



15 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (106 µl; 1,26 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 32 (120 mg; 0,42 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 2 (92 mg; 0,42 mmol; 1 eq.) y DIEA (217 µl; 1,26 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cristalización a partir de MeOH proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

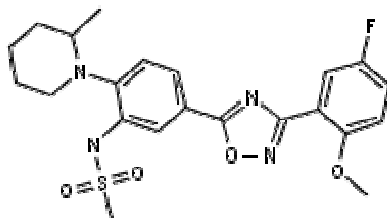
HPLC (método A): tR 6,57 min (pureza 98,3 %). CL/EM: 470,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 71: 5-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzonitrilo



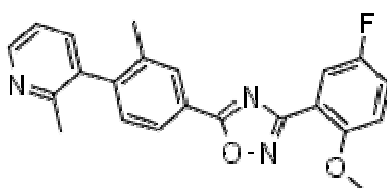
20 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (190 mg; 1,5 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 36 (122 mg; 0,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (92 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y DIEA (194 mg; 1,5 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 70/30) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 5,47 min (pureza 96,7 %). CL/EM: 393,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 72: N-[5-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metano-sulfonamida

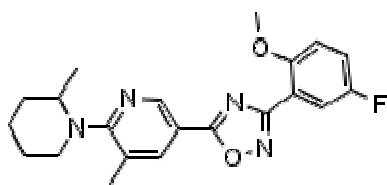
5 (83 mg; 0,22 mmol; 1 eq.) en piridina (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación la solución se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las dos fases y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó (3x) con HCl 0,1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 60/40) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 4,93 min (pureza 100 %). CL/EM: 461,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 73: 3-{4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilfenil}-2-metilpiridina

te 37 (50 mg; 0,22 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (41 mg; 0,22 mmol; 1 eq.) y DIEA (85 mg; 0,66 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 90/10 y después 85/15) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

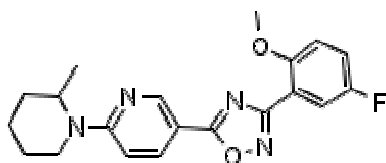
15 HPLC (método A): tR 3,19 min (pureza 94,2 %). CL/EM: 376,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 74: 5-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metil-2-(2-metilpiperidin-1-il)piridina

20 μl; 1,54 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 38 (120 mg; 0,51 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (94 mg; 0,51 mmol; 1 eq.) y DIEA (260 μl; 1,54 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 50/50) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco.

HPLC (método A): tR 4,38 min (pureza 88,7 %). CL/EM: 383,3 (M+H)⁺.

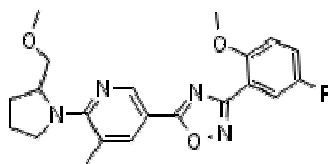
Ejemplo 75: 5-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2-metilpiperidin-1-il)piridina



5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (138 μ l; 1,63 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 39 (120 mg; 0,54 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (100 mg; 0,54 mmol; 1 eq.) y DIEA (282 μ l; 1,54 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 50/50) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

HPLC (método A): tR 3,92 min (pureza 84,3 %). CL/EM: 369,3 (M+H)⁺.

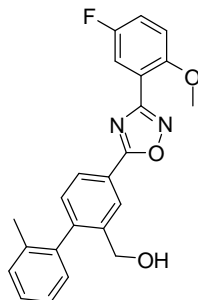
Ejemplo 76: 5-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-metilpiridina



10 μ l; 1,44 mmol; 3 eq.), el compuesto intermedio 40 (120 mg; 0,48 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 23 (88 mg; 0,48 mmol; 1 eq.) y DIEA (245 μ l; 1,44 mmol; 3 eq.) según el procedimiento general 2. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo, 50/50) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo.

HPLC (método A): tR 3,49 min (pureza 95,8 %). CL/EM: 399,3 (M+H)⁺.

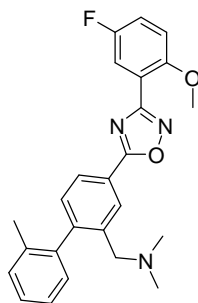
Ejemplo 77: {4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2'-metilbifenil-2-il}metanol



15 El compuesto intermedio 23 (276 mg; 1,5 mmol; 1 eq.), el compuesto intermedio 41 (436 mg; 1,8 mmol; 1,2 eq.) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (345 mg; 1,8 mmol; 1,2 eq.) se disolvieron en THF (6 ml) y acetonitrilo (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DIEA (0,61 ml; 3,6 mmol; 2,4 eq.) y la mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de
20 reacción se filtró a través de una columna de SPE-NH₂ (2 g) y a través de una columna de SPE-SCX (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se evaporó y el residuo se lavó con ACN para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

25 HPLC (método A), tR: 5,00 min (pureza: 98,8 %). CL/EM: 391,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,45 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 7,35-7,13 (m, 6H), 7,03 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,61 (sa, 1H).

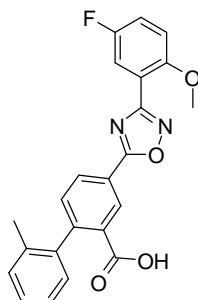
Ejemplo 78: 1-{4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2'-metilbifenil-2-il}-N,N-dimetilmetanamina



5 A una solución del ejemplo 77 (115 mg; 0,29 mmol; 1 eq.) en DCM (6 ml) se añade a 0 °C N-etildiisopropilamina (250 μ l; 1,47 mmol; 5 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (27 μ l; 0,35 mmol; 1,2 eq.). Después de 15 min se añadió dimetilamina (2 M; 440 μ l; 0,88 mmol; 3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) y la capa orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa desencadenada en masa (cantidad creciente de ACN en agua) para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón.

10 HPLC (método A), tR: 3,81 min (pureza: 98,9 %). CL/EM: 418,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300Hz) δ 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 7,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 79: ácido 4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2'-metilbifenil-2-carboxílico



Paso 1: 4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2'-metilbifenil-2-carbaldehído

15 Se añadió óxido de manganeso(IV) (111 mg; 1,28 mmol; 10 eq.) a una solución del ejemplo 77 (50 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la solución se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (46 mg; 93 %) como un sólido de color blanco.

HPLC (método A), tR: 5,48 min (pureza: 98,7 %). CL/EM: 389,2 (M+H)⁺.

Paso 2: ácido 4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2'-metilbifenil-2-carboxílico

20 Se añadió una solución de clorito sódico (59 mg; 0,65 mmol; 5,5 eq.) y dihidrogenofosfato sódico (51 mg; 0,43 mmol; 3,6 eq.) en agua (1 ml) a una mezcla de 2-metil-2-butenol (0,13 ml) y 4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2'-metilbifenil-2-carbaldehído (46,2 mg; 0,12 mmol; 1 eq.) en dioxano (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 3-4 con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (43 mg; 89 %) como un sólido de color blanco.

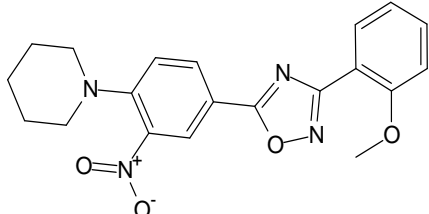
25 HPLC (método A), tR: 5,19 min (pureza: 99,7 %). CL/EM: 405,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,09 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 7,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

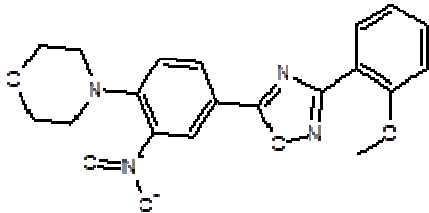
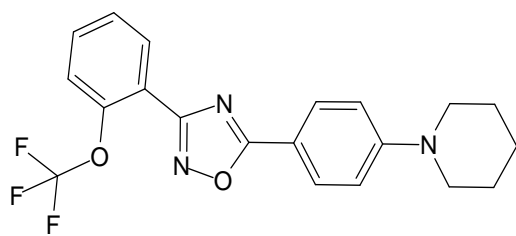
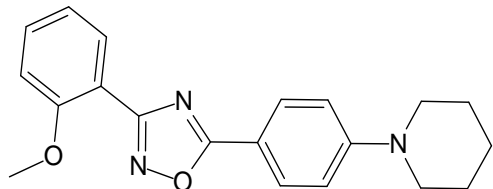
30 **Ejemplo 80: ensayos *in vitro***

Ensayo de unión al receptor: se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S1P₁ o S1P₃ para su uso en estudios de unión a ligando y a ³⁵S-GTPγS. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA 2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y una mezcla de inhibidores de proteasas completa 1x (Roche), y se rompieron a 4 °C mediante descompresión de nitrógeno usando una bomba de rotura 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 nitrógeno líquido y se conservaron a -80 °C. Se añadió [³³P]Jesfingosina 1-fosfato (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) a los compuestos de prueba en DMSO. Se añadieron las membranas y las microesferas SPA WGA (GE Healthcare) hasta obtener un volumen final de 100 µl en placas de 96 pocillos con concentraciones de ensayo de [³³P]Jesfingosina 1-fosfato de 25 pM o 10 pM (para S1P₁ y S1P₃, respectivamente), HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,4 %, 1-5 µg/pocillo de proteínas y 100 µg/pocillo de microesferas SPA WGA. La unión se llevó a cabo durante 60 min a temperatura ambiente en un agitador y la radioactividad unida se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. La unión específica se calculó restando la radioactividad remanente en presencia de un exceso de 1000 veces de S1P sin marcar. Los datos de unión se analizaron usando el programa GraphPad Prism.

Medidas de la unión de ³⁵S-GTPγS: las membranas (1 a 10 µg de proteína) 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, MgCl₂ 10 mM, 2 µg/pocillo de saponina, BSA sin ácidos grasos al 0,2 % (tampón de ensayo), NaCl 140 mM y GDP 1,7 µM. El ensayo se inició con la adición de 20 µl de [³⁵S]-GTPγS 1,5 nM (1100 Ci/mmol; GE Healthcare) en tampón de ensayo. Después de 60 min de incubación a 30 °C en un agitador, las placas se centrifugaron durante 10 min a 2000 RPM. Se eliminó el sobrenadante y la radioactividad unida a la membrana se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. Se obtuvieron las medias de muestras por triplicado y se expresaron como porcentaje de la respuesta en relación con la activación de S1P en ausencia del compuesto (n = 2).

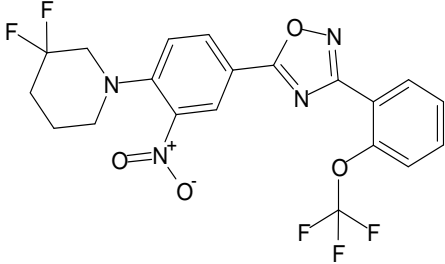
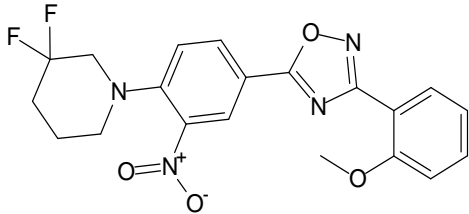
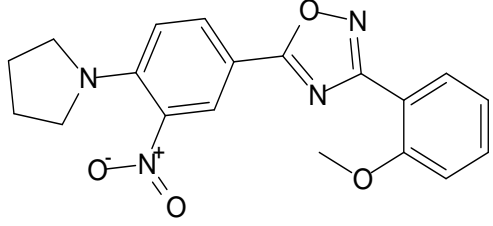
El compuesto de fórmula (I) tiene utilidad como agente inmunorregulador como ha demostrado su actividad como agonista potente y selectivo del receptor S1P₁ sobre el receptor S1P₃ según se midió en los ensayos descritos anteriormente. En particular, los ejemplos descritos en este documento poseen selectividad para el receptor S1P₁ sobre el receptor S1P₃ según lo determinado mediante la relación de la EC₅₀ para el receptor S1P₁ con respecto a la EC₅₀ para el receptor S1P₃ según lo evaluado en el ensayo de unión de ³⁵S-GTPγS descrito anteriormente. Se han obtenidos los siguientes resultados:

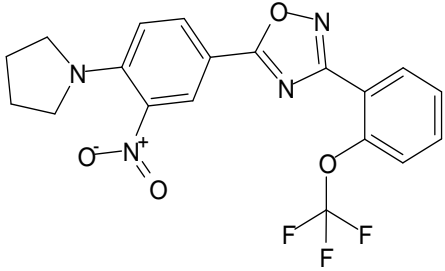
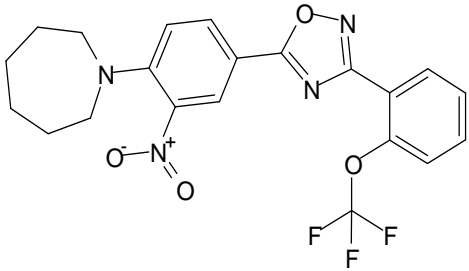
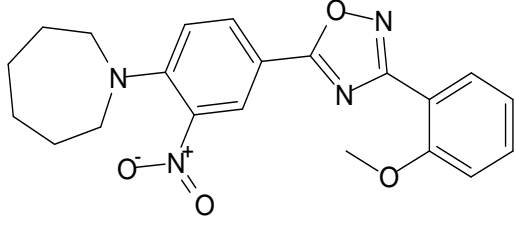
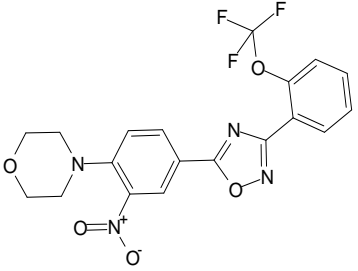
Compuesto	K _i de unión a S1P ₁ (µM)	EC ₅₀ (µM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (µM) de S1P ₃ GTPγS
<p>I1</p> 	0,011	0,027	>20

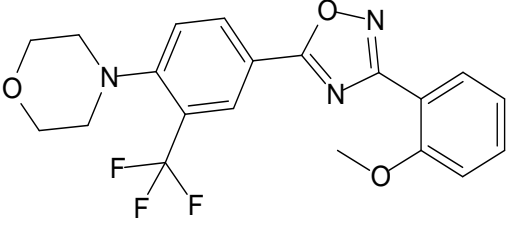
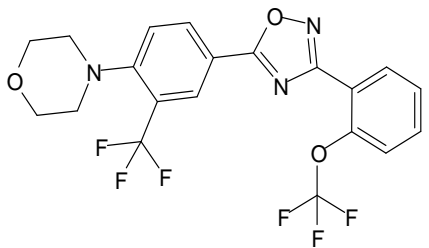
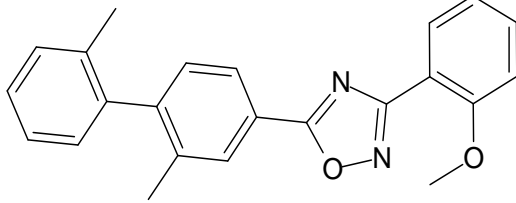
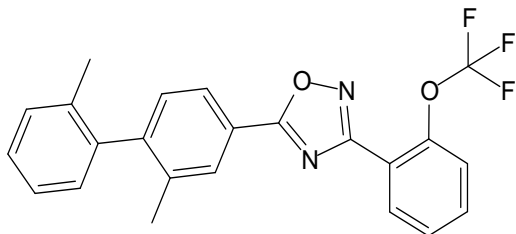
	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
12		0,018	0,051	>30
13		0,652	1,785	---
14		1,074	3,605	---

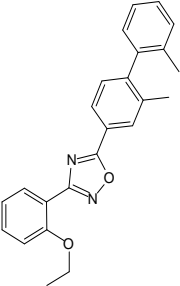
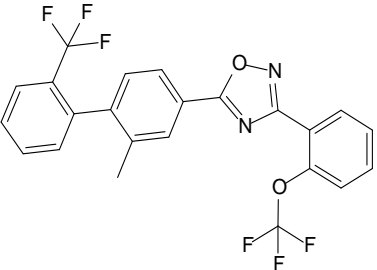
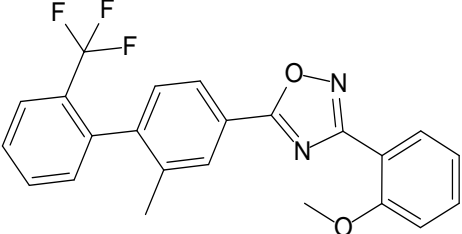
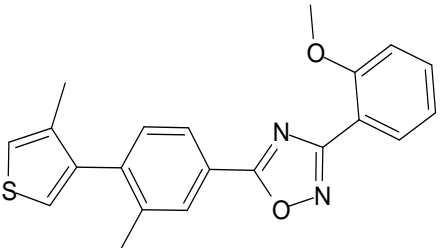
	Compuesto	K _i de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
15		---	0,589	---
16		---	0,712	---
17		---	0,254	---

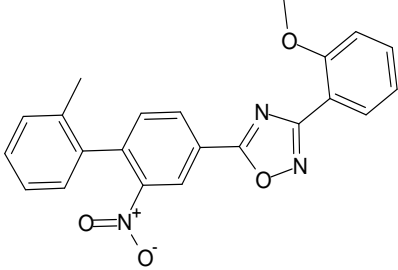
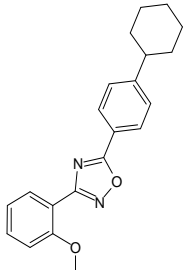
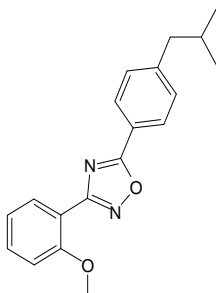
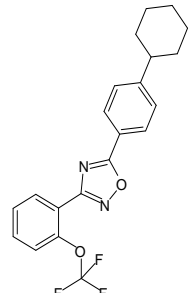
Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
<p>18</p>	---	0,018	>30
<p>19</p>	---	0,007	5,410
<p>110</p>	---	0,024	>30

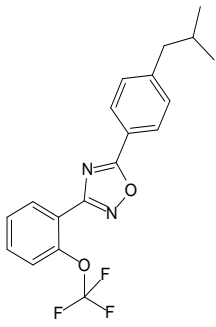
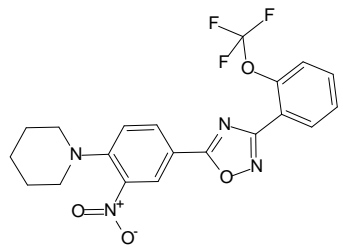
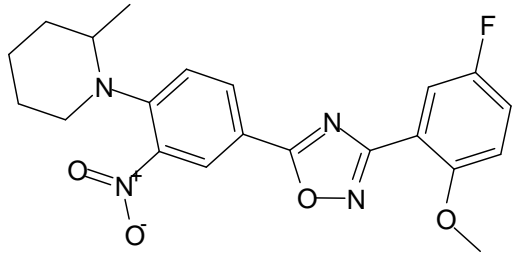
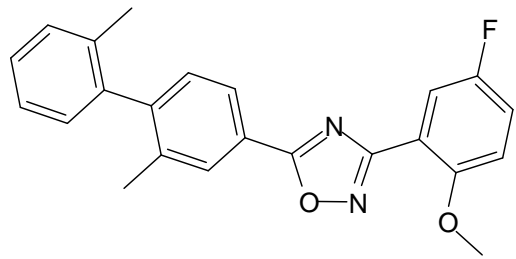
	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
I11		---	0,080	---
I12		---	0,036	>30
I13		---	0,132	---

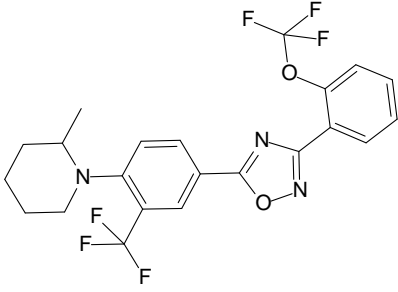
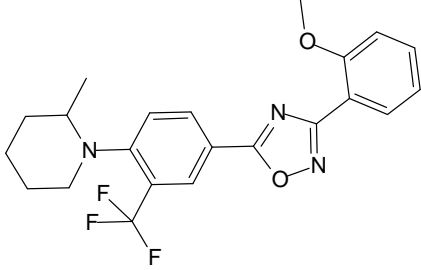
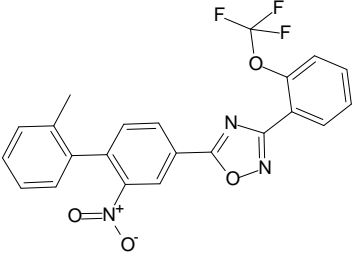
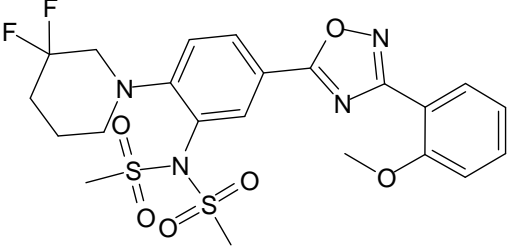
	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
114		---	0,428	---
115		---	1,130	---
116		---	0,228	---
117		---	0,135	---

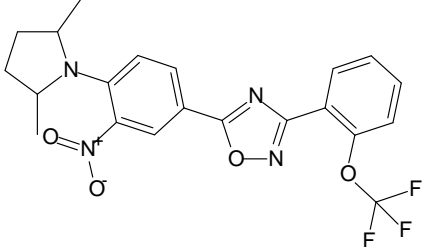
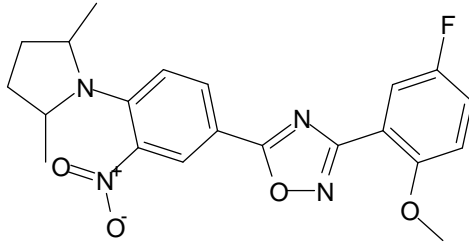
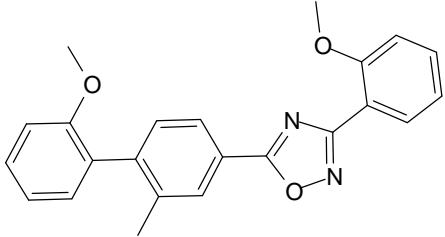
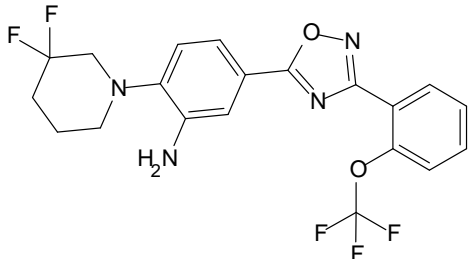
	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
118		0,007	0,006	>30
119		---	0,018	>30
120		0,016	0,044	3,210
121		0,008	0,004	>30

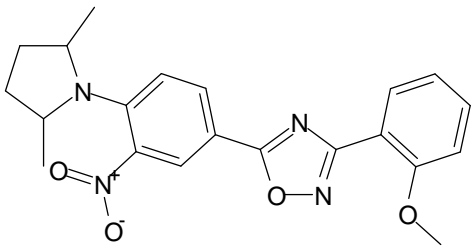
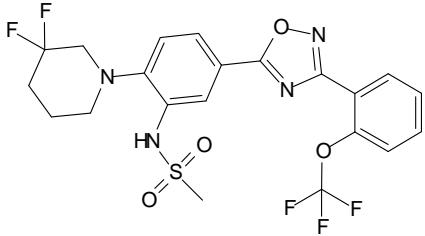
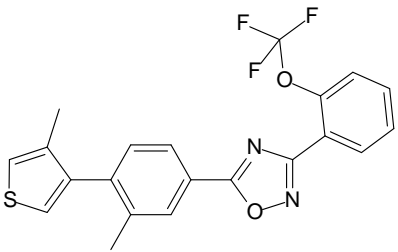
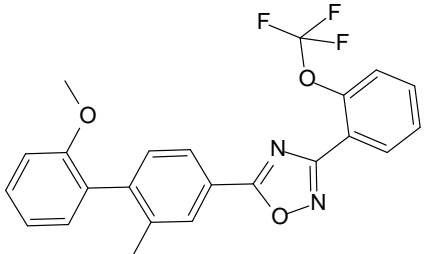
	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
I22		---	0,051	>30
I23		0,016	0,010	>30
I24		---	0,057	---
I25		0,003	0,009	5,485

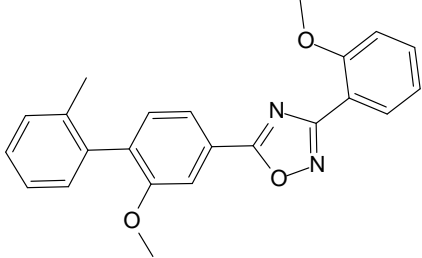
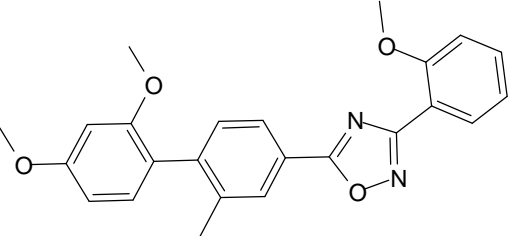
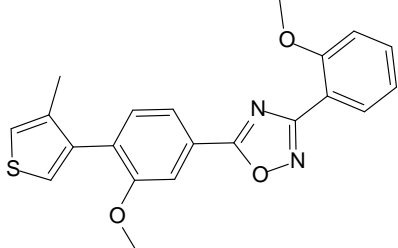
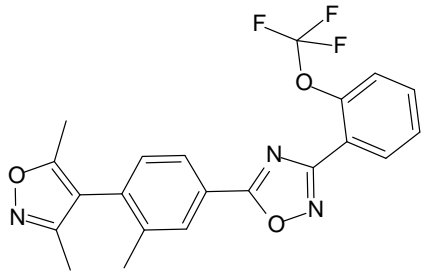
	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
I26		0,002	0,009	5,050
I27		0,020	0,066	>30
I28		0,091	0,162	>30
I29		0,025	0,059	---

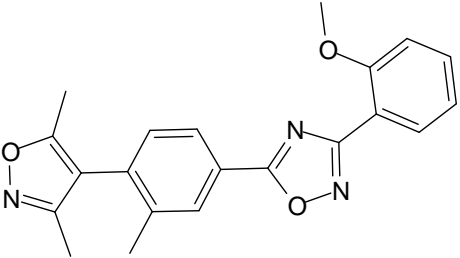
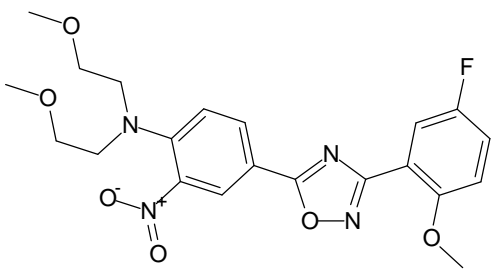
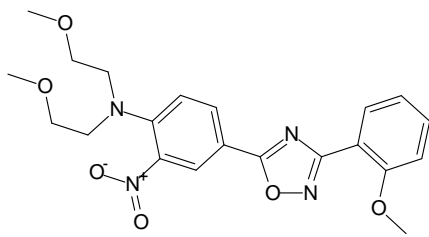
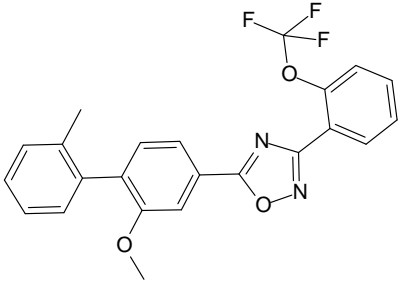
Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
<p>I30</p> 	---	0,064	---
<p>I31</p> 	---	0,058	---
<p>I32</p> 	0,001	0,002	1,705
<p>I33</p> 	0,043	0,006	---

	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
I34		0,005	0,006	>20
I35		0,003	0,002	0,650
I36		---	0,010	2,100
I37		---	0,921	---

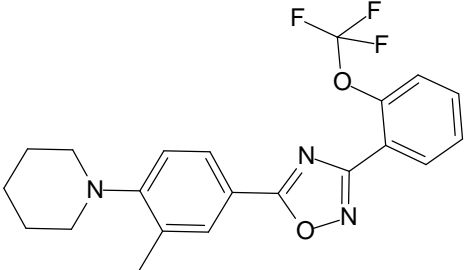
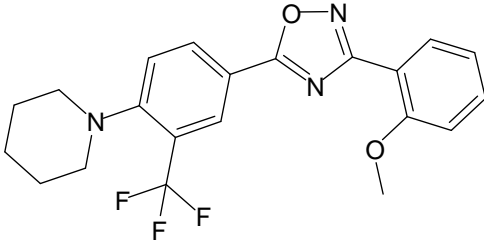
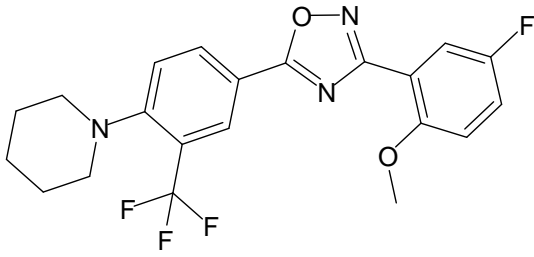
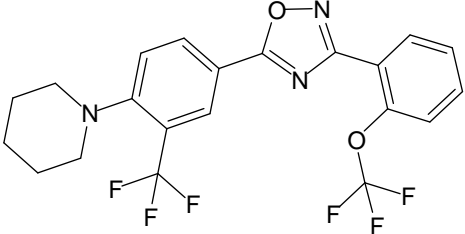
	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
I38		---	4,470	---
I39		---	0,267	---
I40		---	0,027	---
I41		---	0,116	---

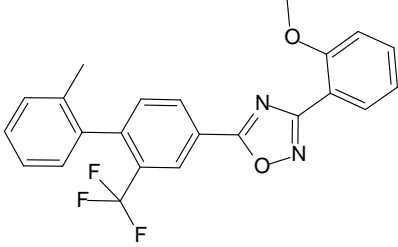
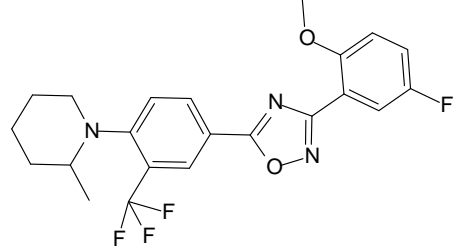
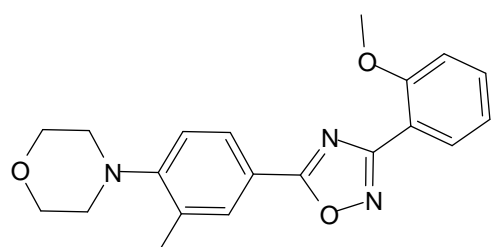
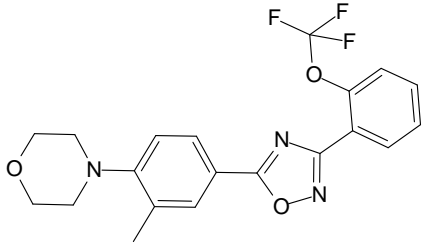
	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
I42		---	1,251	---
I43		---	0,039	---
I44		0,005	0,003	>20
I45		---	0,010	>20

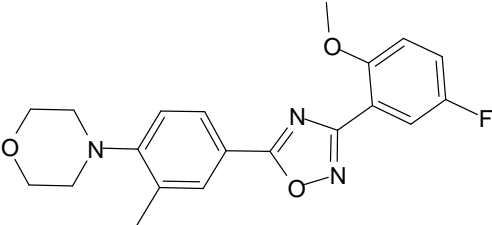
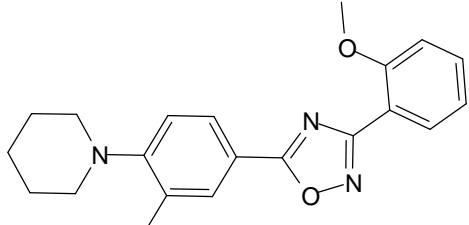
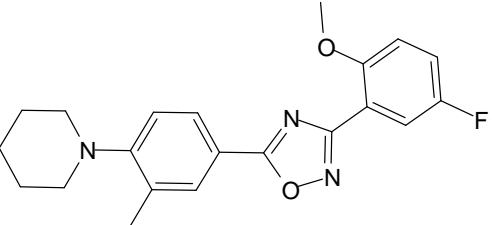
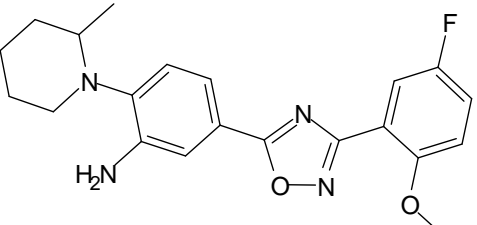
	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
146		---	0,033	---
147		---	1,200	---
148		0,004	0,005	2,180
149		---	0,191	---

	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
150		---	0,172	---
151		---	0,085	---
152		---	0,295	---
153		---	0,014	>20

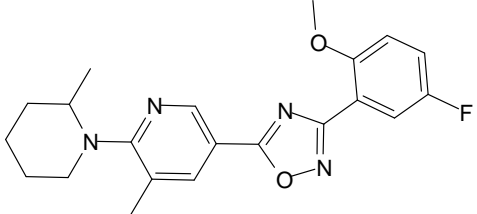
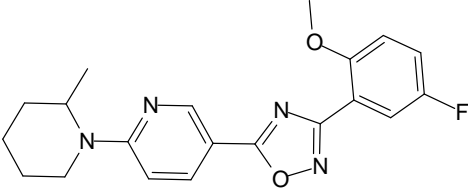
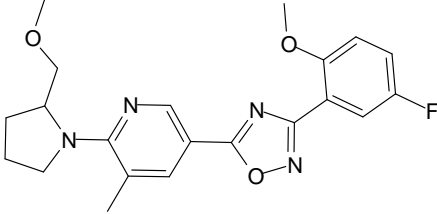
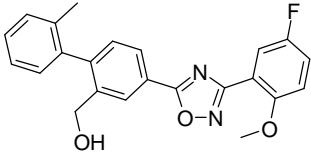
Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
<p>154</p>	---	0,013	>30
<p>155</p>	0,008	0,002	>30
<p>156</p>	---	0,302	---
<p>157</p>	0,002	0,001	>20

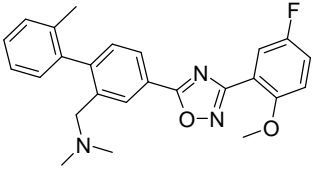
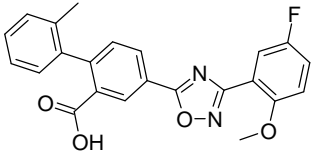
Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
	---	0,039	---
	---	0,021	---
	0,001	0,002	0,617
	0,054	0,004	---

Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
	0,008	0,004	---
	0,003	0,001	0,125
	---	0,098	---
	---	0,130	---

Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
 166	---	0,028	---
 167	---	0,024	---
 168	---	0,010	---
 169	---	0,024	0,270

Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
<p>170</p>	0,004	0,002	---
<p>171</p>	0,004	0,001	0,074
<p>172</p>	0,046	0,008	>20
<p>173</p>	---	0,341	---

	Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
174		0,006	0,005	---
175		---	1,185	---
176		---	0,522	---
177		0,053	0,065	5,61

Compuesto	Ki de unión a S1P ₁ (μM)	EC ₅₀ (μM) de S1P ₁ GTPγS	EC ₅₀ (μM) de S1P ₃ GTPγS
178 	0,004	0,002	0,092
179 	---	0,657	---

Ejemplo 32: modelos animales para evaluar la eficacia *in vivo* de agonistas de SP1

Modelo de linfopenia inducida por agonistas de S1P en ratones

5 Los ratones C57BL/6 hembras (Elevage Janvier) (8 semanas de edad) recibieron agonistas de S1P por vía oral. Se extrajo sangre de ratones heparinizados (100 UI/kg, i.p.) anestesiados con isoflurano mediante punción intracardiaca o retroorbital de 2 a 120 horas después del 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 mediante el recuento de eritrocitos y plaquetas.

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

10 La EAE se indujo en ratones hembra de 9 semanas de edad (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 el lomo. Dos días después se administró una inyección adicional de toxina Pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 μl de PBS) por vía i.p. Tras la inducción de EAE, los ratones se pesaron diariamente y el deterioro neurológico se cuantificó 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

-1- Cola

- Puntuación = 0 Ratón normal que mantiene la cola erecta cuando se mueve.
- 20 - Puntuación = 1 Si la extremidad de la cola está flácida con tendencia a caerse.
- Puntuación = 2 Si la cola está completamente flácida y la arrastra sobre la mesa.

-2- Patas traseras

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

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

5 -a- Flip test: sujetando la cola entre el pulgar y el índice, se coloca al animal sobre su lomo y se observa el tiempo que tarda en darse la vuelta por sí solo. Un ratón sano se dará la vuelta inmediatamente. El retraso sugiere debilidad en las patas traseras.

-b- Se coloca al ratón en la rejilla superior de la jaula y se observa si pasa de un lado al otro. Si una o ambas patas resbala con frecuencia entre las barras se considera que el animal sufre parálisis parcial.

- Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.

10 - Puntuación = 3 Una o ambas patas traseras muestran signos de parálisis aunque se conservan determinados movimientos; por ejemplo, el animal puede agarrarse y mantener agarrado a la rejilla superior de la jaula por la parte interior durante un corto espacio de tiempo antes de soltarse.

- Puntuación = 4 Cuando ambas patas superiores están paralizadas y el ratón las arrastra al moverse.

-3- Patas anteriores:

15 - Puntuación = 0 Ratón normal que usa sus patas anteriores de forma activa para agarrarse y caminar y mantiene su cabeza erecta.

- Puntuación = 1 Puede caminar aunque con dificultad debido a debilidad en una o ambas patas, por ejemplo, se considera que el ratón presenta debilidad en las patas delanteras cuando el animal tiene dificultad para agarrarse a la rejilla superior de la jaula por la parte interior. Otro signo de debilidad es que al animal se le cae la cabeza.

20 - Puntuación = 2 Cuando una de las patas delanteras está paralizada (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 es incapaz de alcanzar el alimento o el agua.

-4- Vejiga:

Puntuación = 0 Ratón normal que controla por completo su vejiga.

25 Puntuación = 1 Se considera que el ratón presenta incontinencia cuando la parte inferior de su cuerpo aparece empapado de orina.

-5- Muerte:

Puntuación = 15

30 La puntuación final para cada animal se determina mediante la suma de todas las categorías mencionadas anteriormente. La puntuación máxima para los animales vivos es de 10.

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 el día 14.

Ejemplo A: Viales para inyección

35 Una solución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

40 Una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo C: Solución

Se preparó una solución de 1 g de un principio activo de fórmula (I), 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8 y la solución se lleva a 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

5 **Ejemplo D: Pomada**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula (I) con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

10 Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Comprimidos recubiertos

Los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

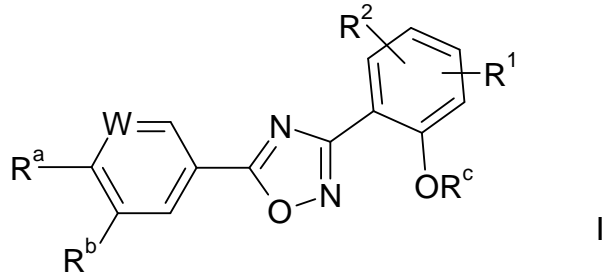
15 Se introdujeron 2 kg de principio activo de fórmula I dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

20 Una solución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

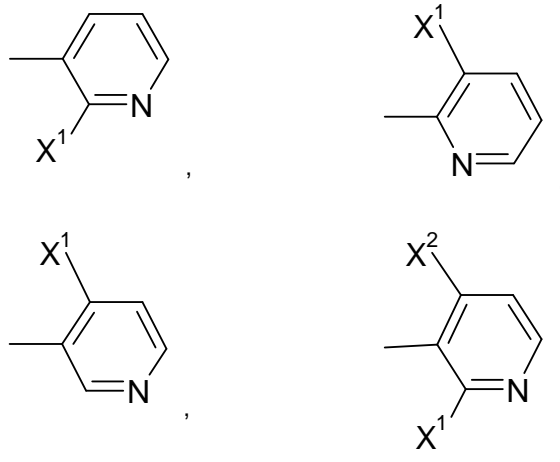
REIVINDICACIONES

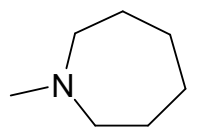
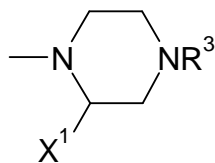
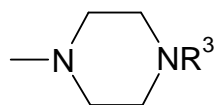
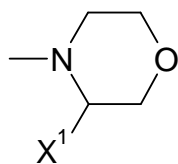
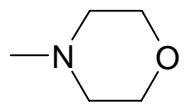
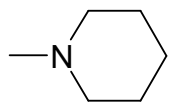
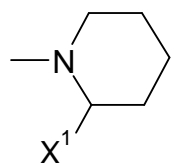
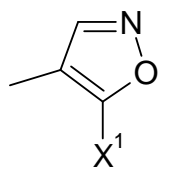
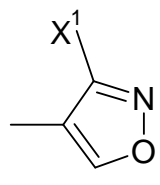
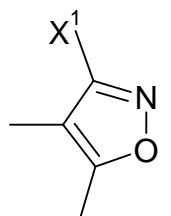
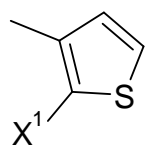
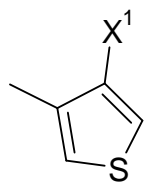
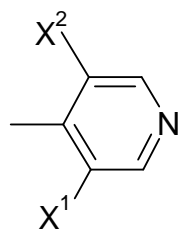
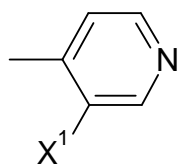
1. Un compuesto según la fórmula (I)

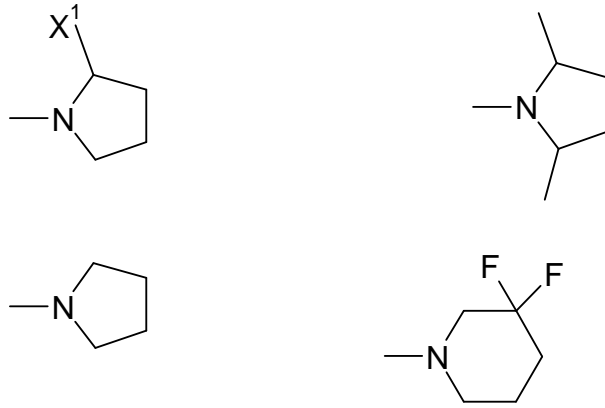


donde

- 5 R^1 y R^2 indican H,
 W indica CH o N,
 R^a es Het,
 R^b es H, A, Hal, CF_3 , OCF_3 , OR^3 , CN, NO_2 , $(CH_2)_nN(R^3)_2$, OA, $(CH_2)_nSO_2N(R^3)_2$, $(CH_2)_nNR^3SO_2A$,
 $(CH_2)_nN(SO_2A)_2$, $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3COA o $(CH_2)_nSO_2R^3$,
 10 R^c es metilo, etilo o CF_3 ,
 A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos, preferiblemente
 todos los átomos de H, pueden estar sustituidos por Hal, especialmente F, o 1 a 7 átomos de H
 pueden estar sustituidos por OR^3 , CN o $N(R^3)_2$ y donde uno o más, preferiblemente 1 a 7 grupos
 15 CH_2 no adyacentes, pueden estar sustituidos por O, NR^3 o S y/o por grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$, o
 indica cicloalquilo o cicloalquilalquileo con 3-7 átomos de C del anillo,
 Hal es F, Cl, Br o I,
 Het indica uno de los siguientes grupos:







X^1, X^2 indican independientemente entre sí F, OCH_3 , CH_3 , CF_3 , OCF_3 , OH, NO_2 , CN y/o fenilo,

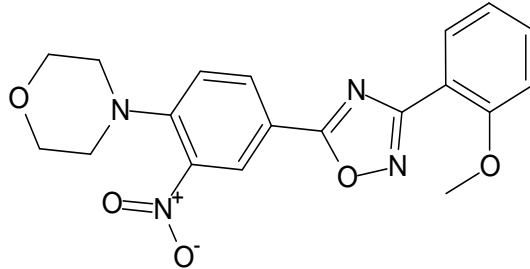
R^3 es H o A

y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

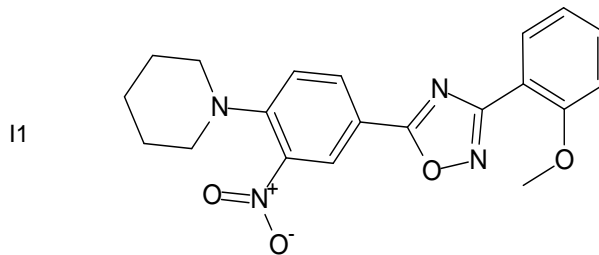
5 y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

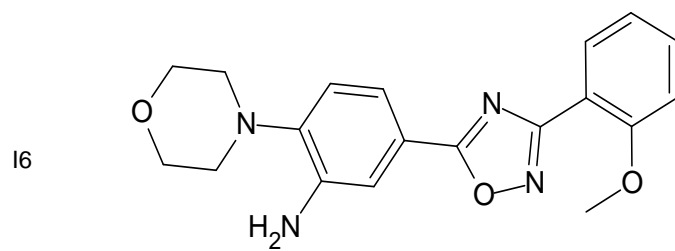
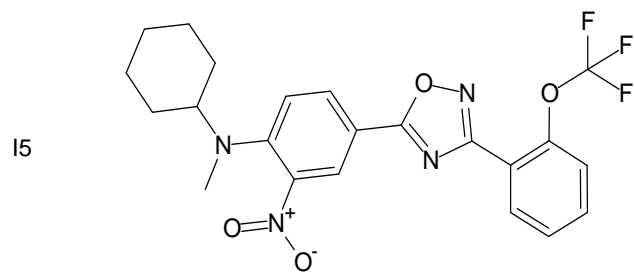
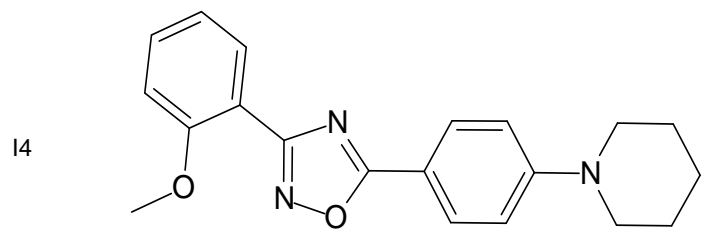
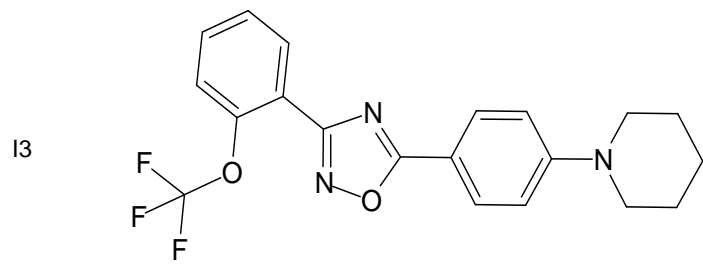
con la condición de que el compuesto no sea 4-[4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5il]-2-nitrofenilo.



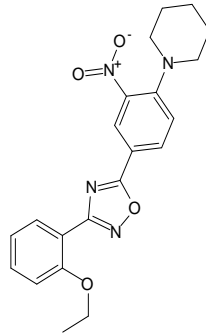
10 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde Het está sustituido por metilo, trifluorometilo o metoxi.

3. Compuestos según la reivindicación 1 del siguiente grupo I1 al I76:

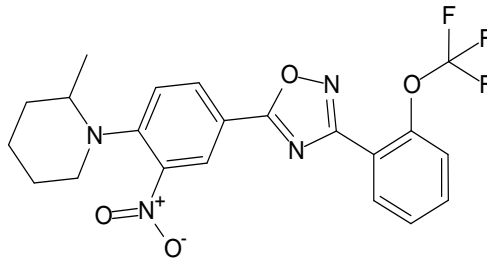




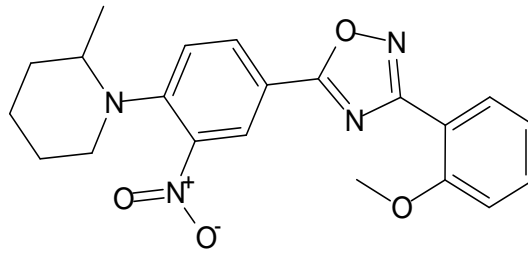
17



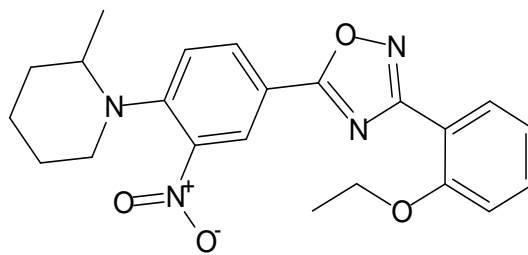
18

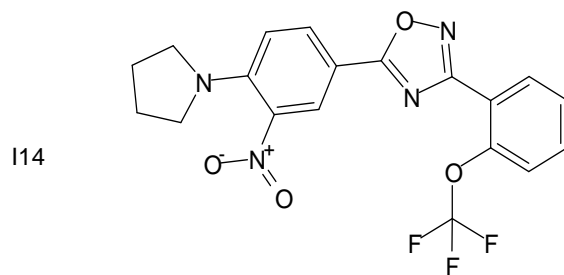
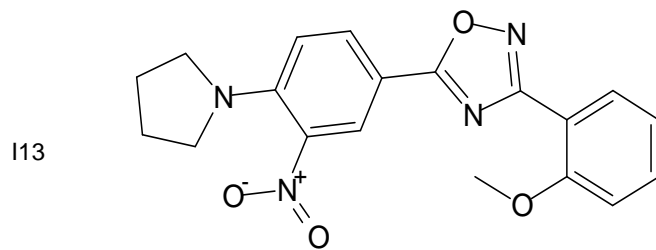
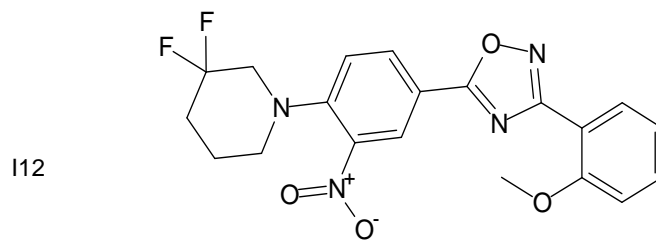
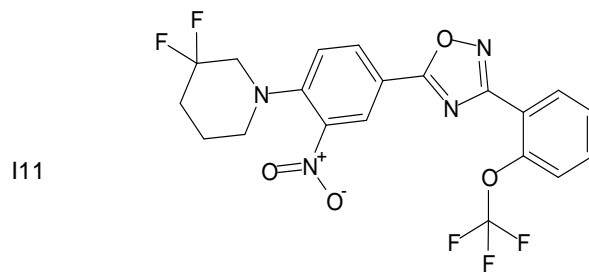


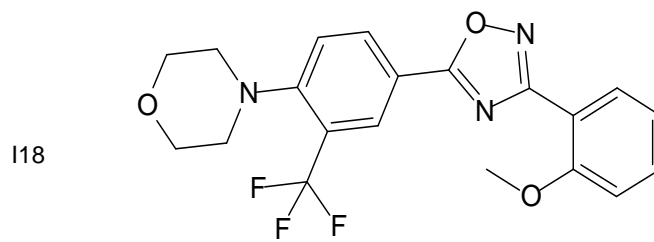
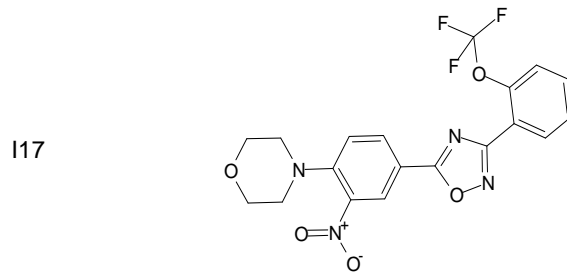
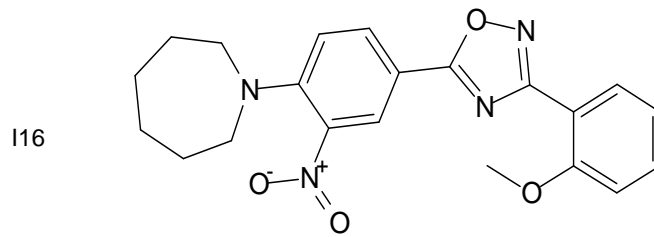
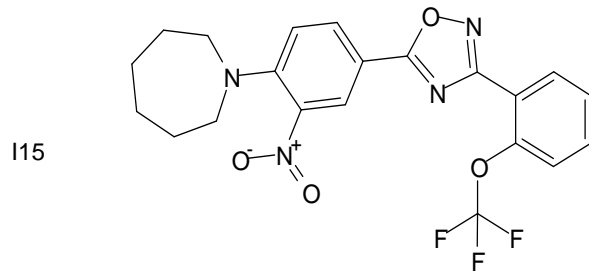
19



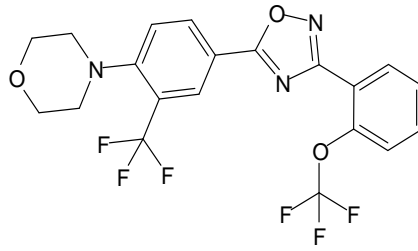
110



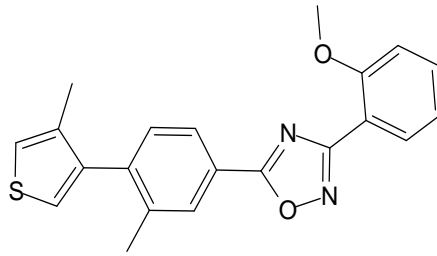




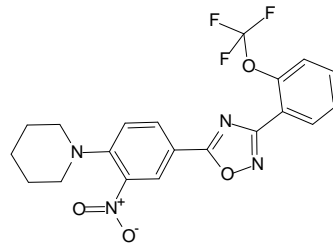
119



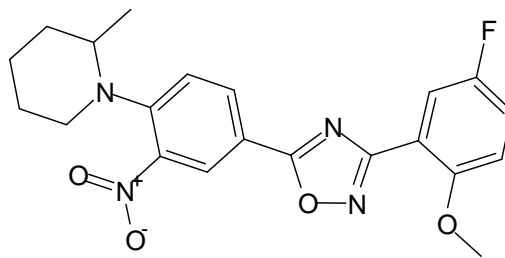
125



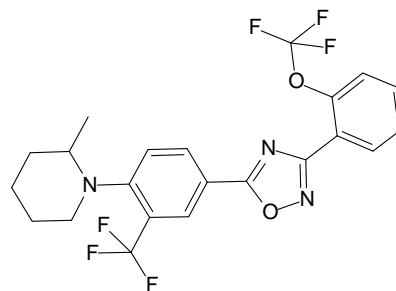
131



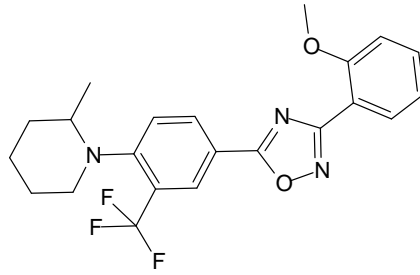
132



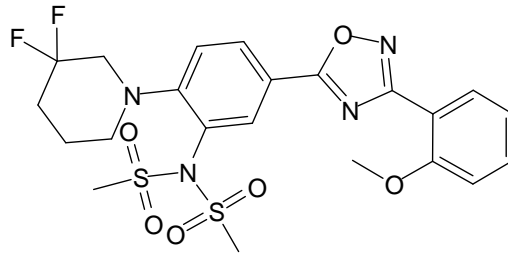
134



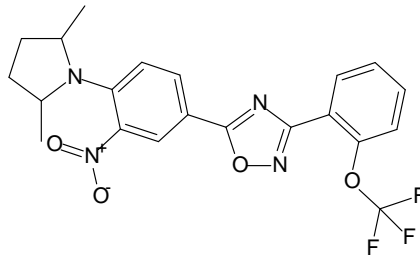
135



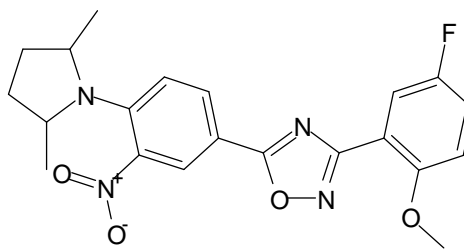
137



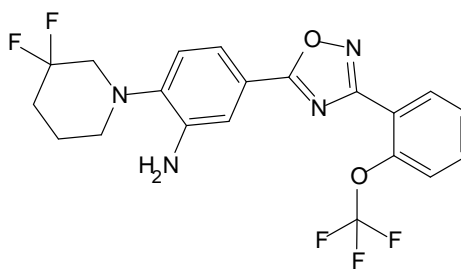
138



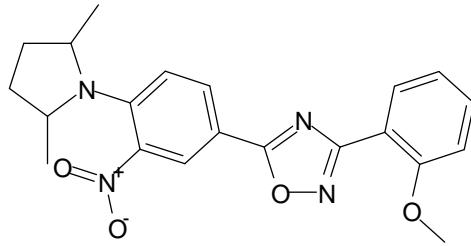
139



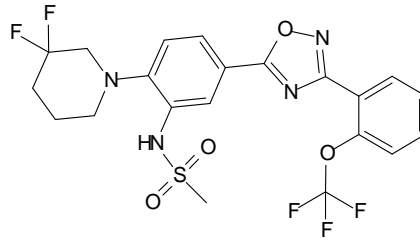
141



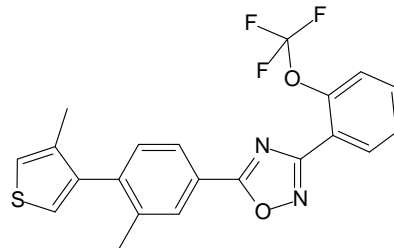
142



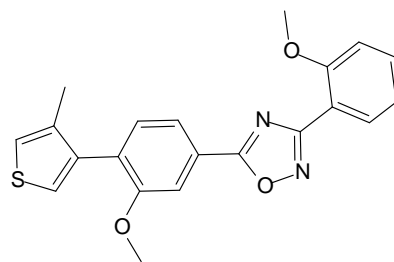
143



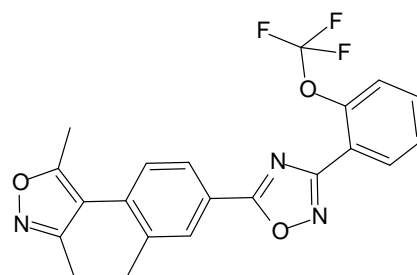
144



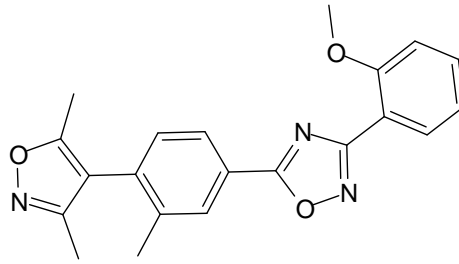
148



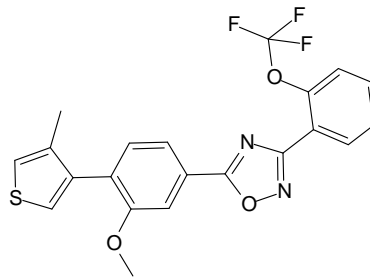
149



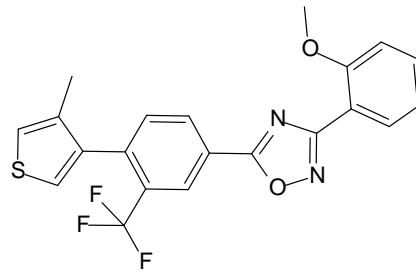
150



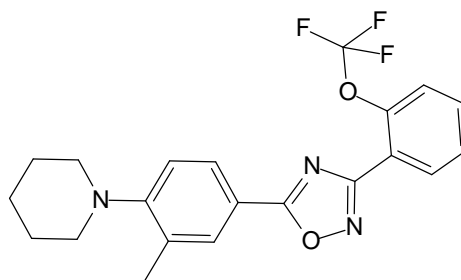
154



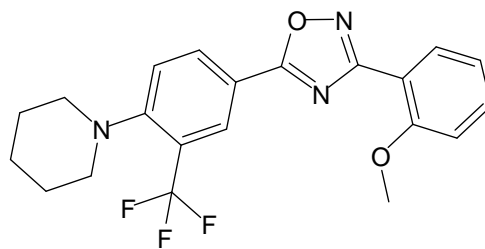
157

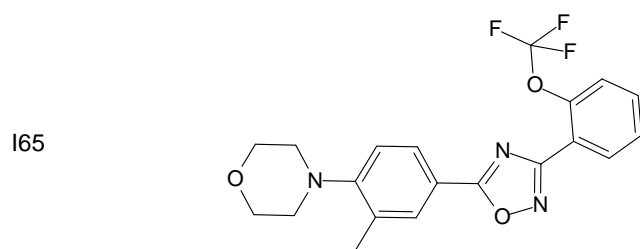
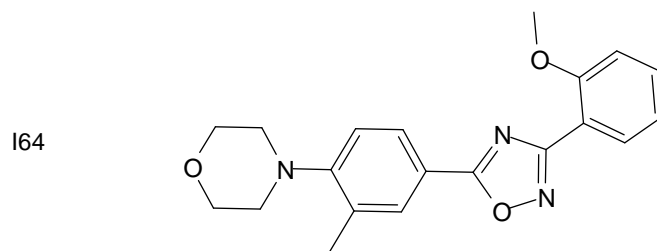
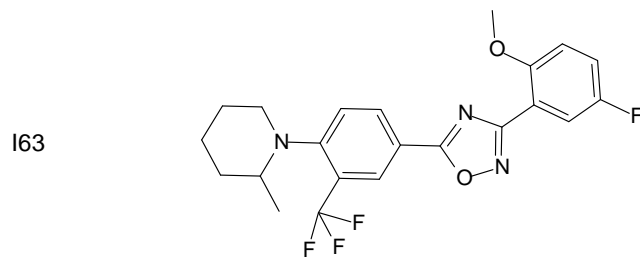
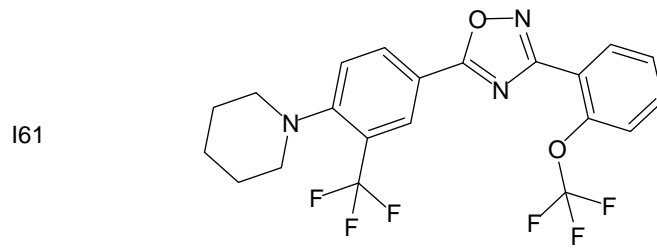
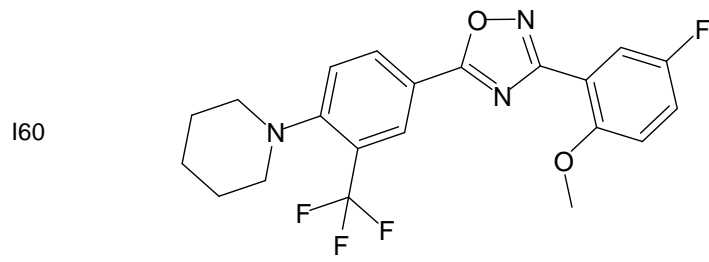


158

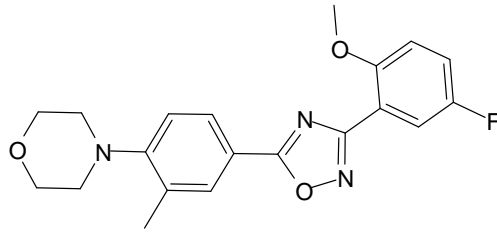


159

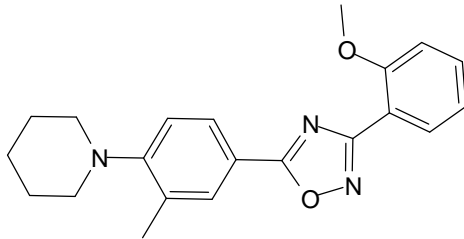




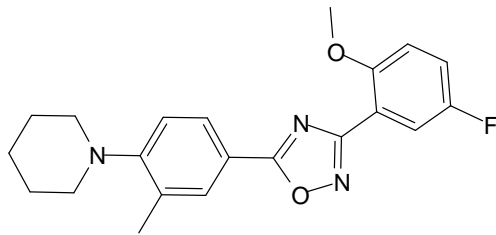
166



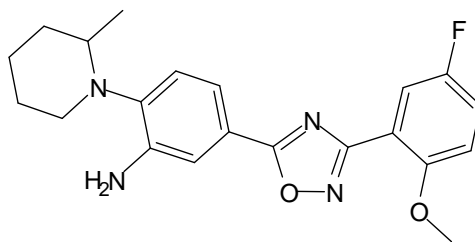
167



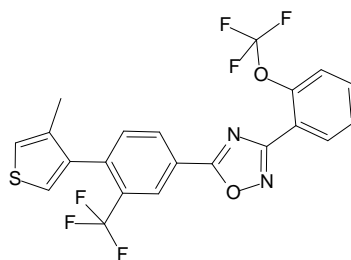
168



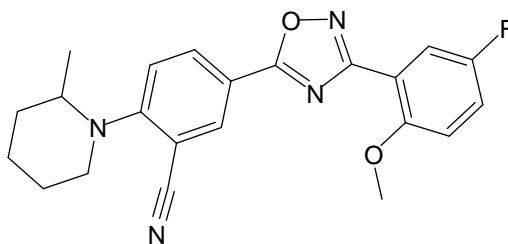
169



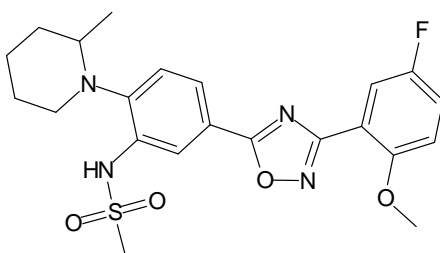
170



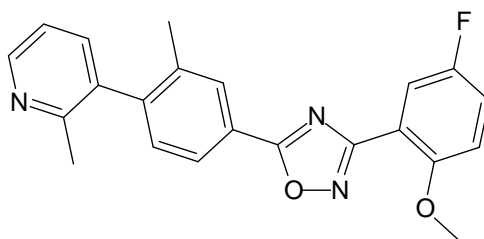
171



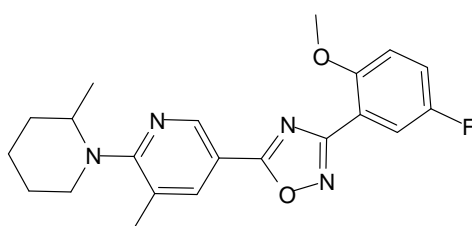
172



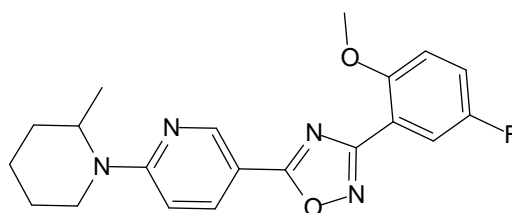
173



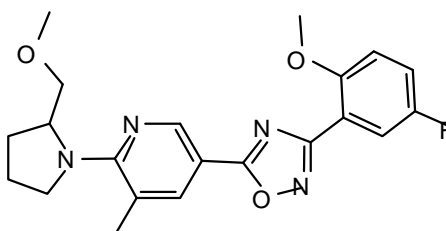
174



175

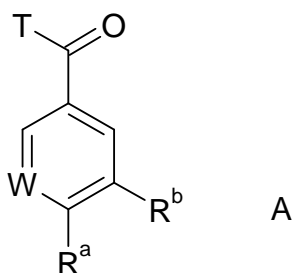


176



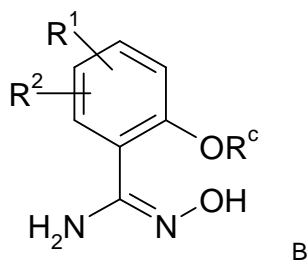
y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 3 que tienen una EC_{50} en $GTP\gamma S$ para la unión al receptor $S1P_1$ de menos de aproximadamente $5 \mu M$.
5. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y sus sales, caracterizado porque
- a) un compuesto de fórmula A



- 10 donde W, R^a y R^b tienen los significados dados anteriormente, y T es OH, o un grupo saliente, como Cl, Br, I, imidazolilo, pentafluorofenoxi o el producto de la reacción de clorofornato de isobutilo con la fórmula A, donde T es OH, se hace reaccionar con

- b) un compuesto de fórmula B



- 15 donde R^1 , R^2 y R^c tienen los significados dados en la reivindicación 1 en presencia de una base adecuada, tal como una amina como TEA, DIEA o NMM, o en caso de que T sea OH, en presencia de un reactivo de condensación adecuado, como EDC y el producto resultante se cicla,

y opcionalmente una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y/o derivados, tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y adyuvantes.
- 20

7. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 y/o derivados, tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.

8. Conjunto (kit) compuesto por envases independientes de

5 (a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, 7 y 8 y/o derivados, tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluido sus mezclas en todas las proporciones, y

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

10 9. Un compuesto de fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y los derivados, sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno autoinmune o afección asociada con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

15 10. Uso de compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y los derivados, sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora.

11. El uso según la reivindicación 10, en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o enfermedad de injerto contra huésped, trasplante de órganos o tejido, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes, como artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematosa, dermatitis seborréica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, oftalmía primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma de células T cutáneo, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando germinación de pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperfusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C₄, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo, infección bacteriana crónica y asma.