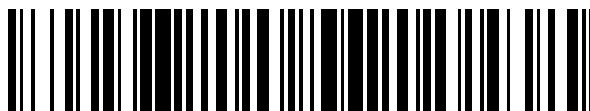


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 822**

51 Int. Cl.:

**C07D 271/06** (2006.01)

**C07D 413/10** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12748260 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2729454**

54 Título: **Derivados de trifluorometil-oxadiazol novedosos y su uso en el tratamiento de enfermedad**

30 Prioridad:

**08.07.2011 US 201161505592 P**

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

**20.01.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HEBACH, CHRISTINA;  
JOLY, EMILIE;  
KALLEN, JOERG;  
TERNOIS, JAMES GILBERT y  
TINTELNOT-BLOMLEY, MARINA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 556 822 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de trifluorometil-oxadiazol novedosos y su uso en el tratamiento de enfermedad

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a novedosos derivados de trifluoro-metil-oxadiazol y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones farmacéuticas de los mismos, a las combinaciones farmacéuticas de los mismos, y a su uso como medicamentos, en particular para el tratamiento de neuro-degeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico, por medio de la inhibición de HDAC4.

**Antecedentes de la invención**

10 La enfermedad de Huntington (HD) es una enfermedad neurodegenerativa dominante autosomal con una incidencia de 1 en 10.000 (aproximadamente 30.000 pacientes en EUA). La enfermedad de Huntington (HD) no es prevalente para cualquier población, raza o grupo étnico particular, y ambos géneros son afectados. La enfermedad de Huntington (HD) se manifiesta en la edad media (de 30 a 50 años) con espasmos, movimiento incontrolable de las extremidades, tronco y cara, seguido por la pérdida progresiva de las capacidades mentales y el desarrollo de problemas psiquiátricos. La enfermedad continúa sin remisión durante 10 a 25 años, y es por último terminal.

15 La causa de la enfermedad es una expansión de repeticiones de CAG en el exón 1 del gen que codifica para la proteína huntingtina. Esta expansión produce una proteína mutada (mHTT) con una repetición de poliglutamina dentro del término amino. mHTT y sus fragmentos proteolíticos N-terminales se acumulan en aglomerados intracelulares y se ha demostrado que interfieren con la maquinaria de transcripción de la célula.

20 La mala regulación de transcripción es el primer cambio detectable en la enfermedad de Huntington (HD), y se observa en correlacionados tanto humanos como animales de enfermedad. La modulación de la actividad de transcripción se puede lograr por medio de la inhibición de las enzimas de desacetilasa de histona, una familia de 11 isotipos adicionalmente clasificados en sub-familias: HDAC1,2,3,8 (Clase I); HDAC4,5,7,9 (Clase IIa), HDAC6,10 (Clase IIb), y HDAC11 (Clase IV). La inhibición de la desacetilasa de histona (HDAC) puede restaurar el equilibrio, y se ha encontrado que un inhibidor de pan-HDAC (SAHA) es eficaz en los ensayos con Drosophila y ratón ensayos para la patología de Huntington (Hockly y colaboradores, PNAS (2003) 100: 2041; Kazantsev AG, Thompson LM., Nat Rev Drug Discov. (2008) 7: 854-68). Debido a que el SAHA es un inhibidor no selectivo de todas las sub-familias de las desacetilasas de histona (HDACs) Clases I, IIa + IIb y IV, no es posible determinar a través del cual isotipo/sub-familia son mediados los efectos benéficos.

30 Recientemente, se investigó la función individual de los miembros de la sub-familia clase IIa (HDAC4,5,7,9) mediante la eliminación genética de los isotipos respectivos por medio de la cruce genética con el ratón R6/2, un ratón genéticamente diseñado que imita la patología de la enfermedad de Huntington (HD) humana (Mielcarek M. y colaboradores, J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (2009) 79: A8). Las razas de ratones doblemente transgénicos resultantes para las cuales se hizo la eliminación genética de HDAC 5, HDAC 7 o HDAC 9, no mostraron ninguna mejora del fenotipo R6/2, mientras que la reducción en los niveles de expresión de HDAC4 mejoró el fenotipo de deterioro motor de los ratones R6/2.

35 Por consiguiente, la inhibición de HDAC4 proporciona una oportunidad potencial para la intervención farmacéutica y el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

40 Las desacetilasas de histona (HDACs) clase IIa también se expresan en el músculo esquelético, y se expresan a un nivel más bajo en el músculo con espasmos lentos comparándose con el músculo con espasmos rápidos. La supresión de cualquier combinación de cuatro alelos de HDAC4, 5 y 9 conduce a una expresión genética de fibra más lenta, la cual a su vez conduce a una mayor resistencia al correr (Potthoff y colaboradores, J. Clin. Invest. (2007) 117, 2459-2467). Adicionalmente, la expresión genética de HDAC4 es altamente sobre-regulada en el músculo después de la desenergación/vaciado/ suspensión de miembros traseros (Bodine y colaboradores, Science (2001) 294, 1704-1708; Cohen y colaboradores, JBC (2007) 282(46): 33752-9). HDAC4 inhibe la expresión de FGFBP1, el cual interactúa con FGF7/10/22 y promueve la reinervación (Williams y colaboradores, Science (2009) 326, 1549-1554). Después de la desenergación, el aumento en la expresión de HDAC4 también reprime la expresión de Dach2, lo cual a su vez conduce a un aumento en la expresión de la miogenina. La miogenina sobre-regula la expresión de los dos ligasas de ubiquitina E3 que son requeridas para la atrofia muscular. Los ratones desenergados que carecían de HDAC4 (eliminación genética específica del músculo) o de HDAC5 demostraron una pérdida del 30 por ciento en el peso muscular comparándose con la pérdida de masa muscular del 50 por ciento en los ratones de tipo silvestre, mientras que los ratones que carecían tanto de HDAC4 como de HDAC5 demostraron una disminución en el peso muscular de solamente hasta el 10 por ciento (Moresi y colaboradores, Cell (2010) 143, 35-45).

Por consiguiente, la inhibición de HDAC4 también proporciona un método potencial para el tratamiento de atrofia muscular.

En adición, una publicación muy reciente ha mostrado una función pivotal para la HDAC Clase IIa en la regulación de homeostasia de la glucosa (Mihaylova MM y colaboradores, Cell (2011) 145, 607-21). En un modelo de ratón para hiperglicemia (ratón ob/ob), se ha demostrado que la reducción de las desacetilasas de histona (HDACs) Clase IIa utilizando shARNs contra HDAC4, 5 y 7, reduce la glucosa en sangre y aumenta el almacenamiento de glicógeno. Adicionalmente, la reducción de las desacetilasas de histona (HDACs) Clase IIa en un modelo de ratón para diabetes tipo 2 (ratón con una dieta alta en grasa), mejora significativamente la hiperglicemia.

El uso de un agente farmacológico para reducir la actividad de HDAC4, por consiguiente, también puede proporcionar una intervención terapéutica útil para el tratamiento de diabetes/síndrome metabólico.

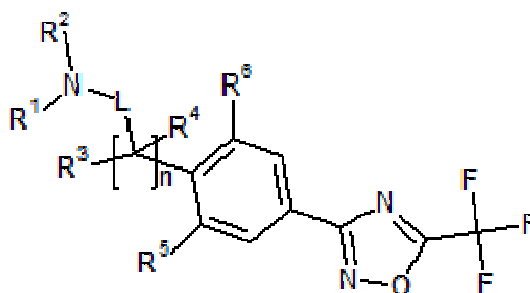
Las desacetilasas de histona (HDACs) Clase I pueden desacetilar las histonas y otros factores de transcripción. La inhibición de las desacetilasas de histona (HDACs) Clase I puede conducir a la inhibición de la proliferación, a la inducción de la diferenciación y/o apoptosis celular terminal, y a la inducción o represión de la expresión genética en las células. Los inhibidores de desacetilasa de histona (HDAC) Clase I, por consiguiente, serían muy útiles en la terapia de cáncer (Davie JR, J Nutr (2003 Jul) 133 (7 Suppl), 2485S-2493S). En contraste, las desacetilasas de histona (HDACs) Clase II no se dirigen a las histonas. Por consiguiente, sería conveniente proporcionar inhibidores de HDAC4 selectivos de la Clase IIa para el tratamiento de enfermedad de Huntington, atrofia muscular o diabetes/síndrome metabólico, los cuales tienen una baja actividad inhibidora contra las desacetilasas de histona (HDACs) Clase I.

La presente invención, por consiguiente, se refiere a novedosos derivados de trifluoro-metil-oxadiazol que tienen una actividad inhibidora de HDAC4 selectiva de la Clase IIa y a su uso médico, en particular en el tratamiento de enfermedad de Huntington, atrofia muscular y diabetes/síndrome metabólico.

Los documentos US 2005/288282 A1 y WO 2005/092899 A1 describen compuestos y métodos para inhibir la actividad enzimática desacetilasa de histonas.

## 25 Breve descripción de la invención

En un primer aspecto de la invención, por consiguiente, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

30 en donde:

L representa  $-C(=O)-$  o  $-S(=O)m-$ , y m representa 1 o 2;

cualquiera de:

35  $R^1$  representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquiniilo de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxiilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de

5 carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono-amino-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroaril-  
 10 alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterociclil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que  
 comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, o  $-CR^7R^8$ , en donde  $R^7$   
 representa fenil-alquilo de 0 a 5 átomos de carbono y  $R^8$  representa dialquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino-  
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y  
 heterociclilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes,  
 seleccionados a partir de  $R^9$ ,

$R^2$  representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

o

15  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, el cual opcionalmente comprende un miembro de heteroátomo del anillo adicional seleccionado a partir de N y O, y en donde este anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^9$ ;

$R^3$  y  $R^4$  representan independientemente hidrógeno o metilo;

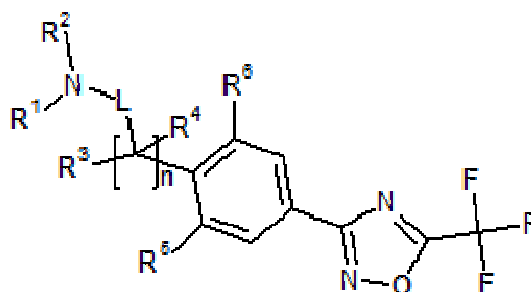
n representa 0 o 1;

$R^5$  y  $R^6$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, o metoxilo;

20  $R^9$  representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinoilo de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterociclil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y heterociclilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^{10}$ ; y

$R^{10}$  representa metilo, metoxilo o halógeno.

En un segundo aspecto de la invención, por consiguiente, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



35

(I)

en donde:

L representa  $-C(=O)-$  o  $-S(=O)m-$ , y m representa 1 o 2;

cualquiera de:

R<sup>1</sup> representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterociclil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, o -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> representa fenil-alquilo de 0 a 5 átomos de carbono y R<sup>8</sup> representa dialquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y heterociclilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de R<sup>9</sup>,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo,

o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, el cual opcionalmente comprende un miembro de heteroátomo del anillo adicional seleccionado a partir de N y O, y en donde este anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno o metilo;

n representa 0 o 1;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, o metoxilo;

R<sup>9</sup> representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, alquino de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterociclil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y heterociclilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de R<sup>10</sup>; y

R<sup>10</sup> representa metilo, metoxilo o halógeno.

#### 40 Definiciones

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, y el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace individual. El término "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se debe interpretar de conformidad con lo anterior. Los ejemplos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, metilo, (R)-metilo, etilo, propilo normal, 1-metil-etilo (isopropilo), butilo normal, pentilo normal y 1,1-dimetil-etilo (butilo terciario).

Como se utiliza en la presente, el término "alqueno de 2 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene cuando menos un doble enlace, que tiene de dos a seis átomos de carbono, el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace individual. El término "alqueno de 2 a 4 átomos de carbono" se debe interpretar de conformidad con lo anterior. Los ejemplos de alqueno de 2 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo y penta-1,4-dienilo.

5 Como se utiliza en la presente, el término “alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono” se refiere a un grupo radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene cuando menos un triple enlace, que tiene de dos a seis átomos de carbono, y el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace individual. El término “alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono” se debe interpretar de conformidad con lo anterior. Los ejemplos de alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo y penta-1,4-di-inilo.

10 Como se utiliza en la presente, el término “alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un radical de la fórmula -ORa en donde Ra es un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define generalmente en lo anterior. Los ejemplos de alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, pentoxilo, y hexoxilo.

15 Como se utiliza en la presente, el término “alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un radical de la fórmula -Ra-O-Ra en donde cada Ra es independientemente un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. El átomo de oxígeno se puede enlazar a cualquier átomo de carbono en cualquier radical de alquilo. Los ejemplos de alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, metoxi-metilo, metoxi-etilo, etoxi-etilo, 1-etoxi-propilo y 2-metoxi-butilo.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo” se refiere a un radical de la fórmula -C(=O)-Ra en donde Ra es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente.

20 Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un radical de la fórmula -Ra-C(=O)-Ra en donde cada Ra es independientemente un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. El átomo de carbono del grupo carbonilo se puede enlazar a cualquier átomo de carbono en cualquier radical de alquilo.

25 Como se utiliza en la presente, el término “alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo” se refiere a un radical de la fórmula -C(=O)-O-Ra en donde Ra es un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un radical de la fórmula -Ra-C(=O)-O-Ra en donde cada Ra es independientemente un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente.

30 Como se utiliza en la presente, el término “alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino” se refiere a un radical de la fórmula -NH-C(=O)-O-Ra en donde Ra es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente.

35 Como se utiliza en la presente, el término “hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es reemplazado por OH. Los ejemplos de hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, hidroxi-metilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo y 5-hidroxi-pentilo.

40 Como se utiliza en la presente, el término “amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es reemplazado por un grupo amino primario. Los ejemplos representativos de amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, amino-metilo, 2-amino-etilo, 2-amino-propilo, 3-amino-propilo, 3-amino-pentilo y 5-amino-pentilo.

Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino” se refiere a un radical de la fórmula -NH-Ra en donde Ra es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente.

45 Como se utiliza en la presente, el término “alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un radical de la fórmula -Ra1-NH-Ra2, en donde Ra1 es un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente, y Ra2 es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente. El átomo de nitrógeno se puede enlazar a cualquier átomo de carbono en cualquier radical de alquilo.

50 Como se utiliza en la presente, el término “dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino” se refiere a un radical de la fórmula -N(Ra)-Ra en donde cada Ra es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede ser el mismo o diferente, como se define anteriormente.

Como se utiliza en la presente, el término “dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2}$ , en donde  $R_{a1}$  es un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente, y cada  $R_{a2}$  es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede ser el mismo o diferente, como se define anteriormente. El átomo de nitrógeno se puede enlazar a cualquier átomo de carbono en cualquier radical de alquilo.

5 Como se utiliza en la presente, el término "amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-C(=O)-NH_2$ .

Como se utiliza en la presente, el término "amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_a-C(=O)-NH_2$  en donde  $R_a$  es un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente.

10 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-C(=O)-NH-R_a$  en donde  $R_a$  es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente.

15 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_{a1}-C(=O)-NH-R_{a2}$ , en donde  $R_{a1}$  es un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente, y  $R_{a2}$  es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente.

Como se utiliza en la presente, el término "dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-C(=O)-N(R_a)-R_a$  en donde cada  $R_a$  es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede ser el mismo o diferente, como se define anteriormente.

20 Como se utiliza en la presente, el término "dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_{a1}-C(=O)-N(R_{a2})-R_{a2}$ , en donde  $R_{a1}$  es un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente, y cada  $R_{a2}$  es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede ser el mismo o diferente, como se define anteriormente.

25 Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico no aromático estable que consiste exclusivamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de tres a ocho átomos de carbono, y el cual está saturado o insaturado, y está unido al resto de la molécula mediante un enlace individual o mediante un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopropil-metilo, ciclobutilo, ciclobutil-etilo, ciclopentilo, ciclopentil-propilo, ciclo-hexilo, cicloheptilo y ciclo-octilo.

30 Como se utiliza en la presente, el término "fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono" se refiere a un anillo de fenilo unido al resto de la molécula mediante un enlace individual o mediante un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos de fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, fenilo y bencilo.

35 Como se utiliza en la presente, el término "fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_a-NH-R_b$  en donde  $R_a$  es un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente, y  $R_b$  es un radical de fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente.

40 Como se utiliza en la presente, el término "fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono-amino-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_{a1}-N(R_{a2})-R_b$  en donde  $R_{a1}$  es un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente,  $R_{a2}$  es un radical de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente, y  $R_b$  es un radical de fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente.

"Halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

45 Como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, como se define anteriormente, sustituido por uno o más radicales de halógeno, como se definen anteriormente. Los ejemplos de halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, trifluoro-metilo, difluoro-metilo, fluoro-metilo, tricloro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 1-fluoro-metil-2-fluoro-etilo, 3-bromo-2-fluoro-propilo y 1-bromo-metil-2-bromo-etilo.

50 Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de anillo monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros estable que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical de heterociclilo se puede enlazar por medio de un átomo de carbono

o de un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azetidinitilo, oxetanilo, pirrolinilo, pirrolidilo, tetrahidro-furilo, tetrahidro-tienilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidro-piranilo, morfolinilo o perhidro-azepinilo.

5 Como se utiliza en la presente, el término “heterociclil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono” se refiere a un anillo heterocíclico como se define anteriormente, el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace individual o mediante un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente.

10 Como se utiliza en la presente, el término “heteroarilo” se refiere a un radical de anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical de heteroarilo se puede enlazar por medio de un átomo de carbono o de un heteroátomo. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo.

Como se utiliza en la presente, el término “heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono” se refiere a un anillo de heteroarilo como se define anteriormente, el cual se une al resto de la molécula mediante un enlace individual o mediante un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente.

15 Como se utiliza en la presente, el término “un”, “uno”, “el” y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, “tales como”) proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el  
20 alcance de la invención reclamada de otra manera.

25 El término “compuestos de la presente invención” (a menos que se identifiquen específicamente de otra manera) se refiere a los compuestos de la fórmula (I) o (Ia), a los compuestos de los Ejemplos, a las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, y/o a los hidratos o solvatos de estos compuestos, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluyendo deuterio). El término “agentes de la invención” pretende tener el mismo significado que “compuestos de la presente invención”.

Como se utiliza en la presente, el término “inhibir”, “inhibición” o “inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

30 Como se utiliza en la presente, el término “síndrome metabólico” es un término clínico reconocido utilizado para describir una condición que comprende combinaciones de diabetes tipo II, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, aumento de la circunferencia abdominal, hipertrigliceridemia, HDL  
35 baja, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia. La American Heart Association ha publicado directrices para el diagnóstico de síndrome metabólico, Grundy, S. y colaboradores, (2006) *Cardiol. Rev.* Volumen 13, Número 6, páginas 322-327.

40 Como se utiliza en la presente, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes  
45 edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

45 Como se utiliza en la presente, el término “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno particular, se refiere a la administración de un compuesto de la invención a un sujeto antes de que sean evidentes cualesquiera síntomas de esa enfermedad o trastorno.

50 Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, a seres humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En todavía otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está “en necesidad de” un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.



El término “una cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc.

5 En una modalidad no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar cuando menos parcialmente una condición, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por HDAC4 o (ii) asociada con la actividad de HDAC4, o (iii) caracterizada por una actividad (normal o anormal) de HDAC4; o (2) reducir o inhibir la actividad de HDAC4. En otra modalidad no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de HDAC4. El significado del término “una cantidad terapéuticamente efectiva” como se ilustra en las modalidades anteriores para HDAC4, también se aplica mediante el mismo significado a cualesquiera otras proteínas/péptidos/enzimas relevantes, tales como uno de los otros miembros de la familia de la enzima de desacetilasa de histona.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, “tratando” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos que pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de las enfermedades, las condiciones y/o los trastornos modulados mediante la inhibición de HDAC4.

Modalidad 1: Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el primer aspecto de la invención.

30 Modalidad 2: Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el segundo aspecto de la invención.

Modalidad 3: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1 o con la modalidad 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L representa  $-C(=O)-$ .

Modalidad 4: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1 o con la modalidad 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L representa  $-S(=O)_2-$ .

35 Modalidad 5: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 3 o 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterocicil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, o  $-CR^7R^8$ , en donde  $R^7$  representa fenil-alquilo de 0 a 5 átomos de carbono y  $R^8$  representa dialquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y heterociclilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^9$ .

55 Modalidad 6: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de

carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 7: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 8: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  representa  $-CR^7R^8$ , en donde  $R^7$  representa fenil-alquilo de 0 a 5 átomos de carbono y  $R^8$  representa dialquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^9$ .

Modalidad 9: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  representa cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterocicil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, o  $-CR^7R^8$ , en donde  $R^7$  representa fenil-alquilo de 0 a 5 átomos de carbono y  $R^8$  representa dialquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y heterocicilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^9$ .

Modalidad 10: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, el cual opcionalmente comprende un miembro de heteroátomo del anillo adicional seleccionado a partir de N y O, y en donde este anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^9$ .

Modalidad 11: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^2$  representa hidrógeno.

Modalidad 12: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^2$  representa metilo.

Modalidad 13: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 5 u 8 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^9$  representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, alquino de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino.

Modalidad 14: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 5 u 8 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^9$  representa ciano, amino, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, o metoxilo.

Modalidad 15: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 5 u 8 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^9$  representa cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterocicil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y heterocicilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^{10}$ .

Modalidad 16: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 15, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en donde n representa 1, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan ambos hidrógeno.

Modalidad 17: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n representa 0.

5 Modalidad 18: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> individualmente representan hidrógeno, flúor o cloro.

Modalidad 19: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> individualmente representan hidrógeno o flúor.

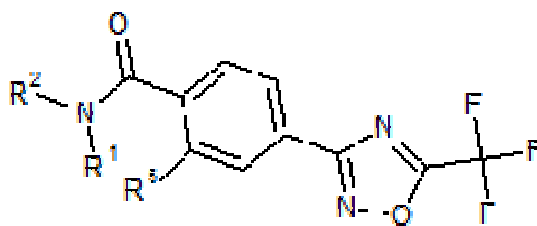
Modalidad 20: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representa flúor y el otro representa hidrógeno.

10 Modalidad 21: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan ambos flúor.

Modalidad 22: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representa cloro y el otro representa hidrógeno.

15 Modalidad 23: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan ambos hidrógeno.

Modalidad 24: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1 o con la modalidad 2 de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ia)

20 en donde:

R<sup>1</sup> representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o – CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> representa fenil-alquilo de 0 a 5 átomos de carbono y R<sup>8</sup> representa dialquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de R<sup>9</sup>;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o flúor; y

35 R<sup>9</sup> representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino.

40 Modalidad 25: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1 o con la modalidad 2 de la fórmula (Ia), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

5  $R^1$  representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o  $-CR^7R^8$ , en donde  $R^7$  representa fenil-alquilo de 0 a 5 átomos de carbono y  $R^8$  representa dialquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde el fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^9$ ;

$R^2$  representa hidrógeno o metilo;

$R^5$  representa hidrógeno o flúor; y

10  $R^9$  representa ciano, amino, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, o metoxilo.

Modalidad 26: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, el cual se selecciona a partir de:

N,N-dimetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-metil-2-[4-(5-(trifluoro-metil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;

15 N,N-dimetil-2-[4-(5-(trifluoro-metil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;

N-isopropil-2-[4-(5-(trifluoro-metil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;

N-butil-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida;

N-(2-metoxi-etil)-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida;

2-(2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamido)-acetato de etilo;

20 1-morfolino-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-etanona;

1-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-etanona;

N-metoxi-N-metil-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida;

N-etil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-(2-hidroxi-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

25 N-etil-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-(2-metoxi-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-(3-hidroxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

30 N-ciclopropil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-isopropil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-(3-metoxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-(2-fluoro-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

- pirrolidin-1-il-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 N-isopropil-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-ciclobutil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(ciclopropil-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 5 N-isobutil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(1-idroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-ciclopentil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(pentan-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(2-(dimetil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 10 morfolino(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 piperidin-1-il-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 N-ciclohexil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-fenil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 (4-metil-piperazin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- 15 N-(2-(dimetil-amino)-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 (4-(dimetil-amino)-piperidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 N-(3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(4-(dimetil-amino)-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 (4-fenil-piperazin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 (4-bencil-piperidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 N-(4-(morfolino-metil)-bencil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-fenetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-bencil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 N-(piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(piridin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-((1-metil-piperidin-4-il)-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(1-idroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(2-(dimetil-amino)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 N-(2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

- (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- 4-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoi)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo;
- N-(1-hidroxi-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 5 N-(1-hidroxi-4-metil-pentan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- terbutil-éster del ácido 4-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoi-amino]-piperidin-1-carboxílico;
- (2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-ciclohexil)-carbamato de terbutilo;
- N-(2-hidroxi-ciclohexil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 3-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo;
- 10 N-(2-(metil-amino)-2-oxo-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 3-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo;
- N-(2-metoxi-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 15 N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(terbutil)-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-metil-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-fluoro-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-hidroxi-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 N-(2-ciano-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-benzamida;
- N-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-amino-ciclohexil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 N-(piperidin-2-il-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-4-metil-pentan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

## ES 2 556 822 T3

- N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 2-fluoro-N-(1-idroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 5 N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 2-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-bencil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- 10 N-(piridin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(ciclohexil-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-o-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(2-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- 15 N-m-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(3-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(3-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-p-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(4-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- 20 N-(4-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(2-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(3-(dimetil-amino)-propil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(3-(dimetil-amino)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N,N-dimetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- 25 N-((1-metil-pirrolidin-3-il)-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(3-idroxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-2-metil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-2-metil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-propil)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

## ES 2 556 822 T3

- N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2,6-difluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 2-cloro-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 2-fluoro-N-(1-(pirrolidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 5 2-fluoro-N-(1-(piperidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(pirrolidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(piperidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dietil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dietil-amino)-3-metil-butan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 10 N-(1-(etil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dipropil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(isopropil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(metil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(etil-(metil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 15 N-(1-(dipropil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 2-fluoro-N-(1-(isopropil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 2-fluoro-N-(1-(metil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(etil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 N-(1-(etil-(propil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-morfolino-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 2-fluoro-N-(1-morfolino-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-metil-piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(butil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 N-(1-(butil-(metil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(etil-(isopropil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(dietil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(bencil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 N-(2-(metil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(fenil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Modalidad 27: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, el cual se selecciona a partir de:

- N,N-dimetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 5 N-metil-2-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;
- N,N-dimetil-2-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;
- N-isopropil-2-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;
- N-butil-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida;
- N-(2-metoxi-etil)-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida;
- 10 2-(2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamido)-acetato de etilo;
- 1-morfolino-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-etanona;
- 1-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-etanona;
- N-metoxi-N-metil-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida;
- N-etil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 15 N-(2-hidroxi-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-etil-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-metoxi-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(3-hidroxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-ciclopropil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-isopropil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(3-metoxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-fluoro-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 pirrolidin-1-il-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- N-isopropil-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-ciclobutil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(ciclopropil-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-isobutil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 (R)-N-(1-hidroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-ciclopentil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

- N-(pentan-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- morfolino(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- piperidin-1-il-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- 5 N-ciclohexil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-fenil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (4-metil-piperazin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- N-(2-(dimetil-amino)-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 10 (4-(dimetil-amino)-piperidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- N-(3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(4-(dimetil-amino)-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (4-fenil-piperazin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- (4-bencil-piperidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- 15 N-(4-(morfolino-metil)-bencil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-fenetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-bencil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piridin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 N-((1-metil-piperidin-4-il)-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(1-hidroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- 4-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo;
- N-(1-hidroxi-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-hidroxi-4-metil-pentan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 terbutil-éster del ácido 4-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil-amino]-piperidin-1-carboxílico;
- (2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-ciclohexil)-carbamato de terbutilo;

## ES 2 556 822 T3

- N-(2-idroxi-ciclohexil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 3-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo;
- N-(2-(metil-amino)-2-oxo-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 5 N-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 3-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo;
- N-(2-metoxi-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(terbutil)-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 10 N-(2-metil-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-fluoro-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-idroxi-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-ciano-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-benzamida;
- 15 N-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-amino-ciclohexil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piperidin-2-il-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 (R)-N-(1-(dimetil-amino)-4-metil-pentan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 2-fluoro-N-(1-idroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;
- (S)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;
- N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;
- (R)-2-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;
- 5 N-fenil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-bencil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-(2-(dimetil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-(2-(dimetil-amino)-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-(piridin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- 10 N-(ciclohexil-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- (R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-o-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-(2-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-m-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- 15 N-(3-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-(3-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-p-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-(4-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-(4-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- 20 N-(2-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-(3-(dimetil-amino)-propil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-(3-(dimetil-amino)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N,N-dimetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- N-((1-metil-pirrolidin-3-il)-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- 25 N-(3-hidroxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamidă;
- (S)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;
- N-(1-(dimetil-amino)-2-metil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;
- N-(1-(dimetil-amino)-2-metil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;
- 30 N-(1-(di-etil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;
- N-(2-(dimetil-amino)-propil)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamidă;

- N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2,6-difluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-2-cloro-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 5 (S)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-2-fluoro-N-(1-(pirrolidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-2-fluoro-N-(1-(piperidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(pirrolidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(piperidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 10 (R)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dietil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dietil-amino)-3-metil-butan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(etil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 15 (R)-N-(1-(dipropil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(isopropil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(metil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(etil-(metil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dipropil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 (R)-2-fluoro-N-(1-(isopropil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-2-fluoro-N-(1-(metil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(etil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(etil-(propil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 (R)-N-(1-morfolino-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-2-fluoro-N-(1-morfolino-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-metil-piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(butil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(butil-(metil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 (R)-N-(1-(etil-(isopropil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

(R)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-(2-(dietil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

(R)-N-(1-(bencil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

N-(2-(metil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

5 N-(2-(fenil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tomando en cuenta uno o más de un átomo de carbono asimétrico, el cual puede estar presente en un compuesto de la fórmula (I), un compuesto correspondiente de la fórmula (I) puede existir en una forma ópticamente activa pura o en la forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo, en la forma de una mezcla racémica. Todos los isómeros ópticos puros y todas sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse superponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden superponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados con (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que hagan girar la luz polarizada llana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos, y por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de la estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diaestereoisoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

Cuando un compuesto de los Ejemplos que comprende uno o más centros quirales se dibuja en la presente con la estereoquímica indicada en la estructura dibujada, entonces se pretende el isómero óptico individual. Cuando un compuesto de los Ejemplos que comprende uno o más centros quirales se dibuja en la presente sin la estereoquímica indicada en la estructura dibujada, entonces se pretende una mezcla de isómeros ópticos.

En una modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de los Ejemplos que tiene un centro quiral como un estereoisómero aislado en la configuración R.

45 En una modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de los Ejemplos que tiene un centro quiral como un estereoisómero aislado en la configuración S.

En una modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de los Ejemplos que tiene un centro quiral como una mezcla racémica.

También es posible que los intermediarios y los compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a los isómeros estructurales de diferentes energías que son

interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protones es la fracción de imidazol en donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticas mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los compuestos de la presente invención pueden ser capaces de formar sales de ácido en virtud de la presencia de grupos amino o grupos similares a los mismos.

En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), como se define en la presente, en forma libre. En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), como se define en la presente, en forma de sal. En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), como se define en la presente, en una forma de sal de adición de ácido. En una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), como se define en la presente, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), como se define en la presente, en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma libre. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en forma de sal. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en una forma de sal de adición de ácido. En todavía una modalidad adicional, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En todavía otra modalidad, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos de los Ejemplos en una forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poli-galacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por

ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

5 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente.  
10 Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

15 Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional  
20 Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

25 Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como  $^2\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía  
30 computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un  $^{18}\text{F}$  o un compuesto marcado puede ser en particular deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los Ejemplos y en las preparaciones  
35 acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo, o requerimientos de dosificación reducida, o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada  
40 átomo de deuterio designado de cuando menos 3.500 (52,5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), cuando menos 4.000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 4.500 (67,5 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 5.000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 5.500 (82,5 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6.000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6.333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos  
45 6.466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), cuando menos 6.600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o cuando menos 6.633.3 (99,5 por ciento de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

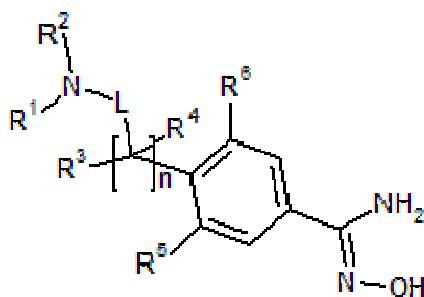


Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante las rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquéllos bien conocidos en el campo de la química, en particular a la luz de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida están generalmente disponibles en las fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich, o se preparan fácilmente empleando los métodos bien conocidos por los expertos en este campo (por ejemplo, se preparan mediante los métodos descritos en términos generales en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-19, Wiley, Nueva York (Ediciones 1967-1999), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles por medio de la base de datos en línea Beilstein)).

Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción ilustrados más adelante proporcionan las rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como los intermediarios clave. Para conocer una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en este campo apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque en los esquemas se ilustran materiales de partida y reactivos específicos y se discuten más adelante, se pueden sustituir con otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. En adición, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación utilizando la química convencional bien conocida por los expertos en este campo.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual comprende:

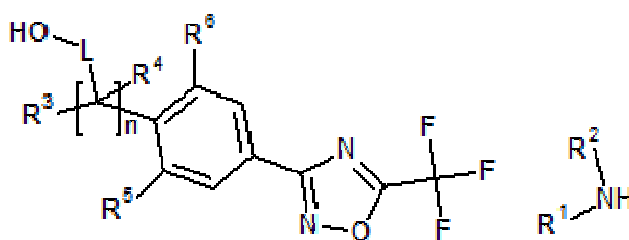
(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y n son como se definen para la fórmula (I), con anhídrido de ácido trifluoroacético (TFA), o

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (III):



(III)

(IV)

en donde L, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y n son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (IV), en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen para la fórmula (I),

y posteriormente,

i) la reducción, oxidación u otra funcionalización opcional del compuesto resultante,

ii) la disociación de cualesquiera grupos protectores presentes,

iii) la recuperación del compuesto que se puede obtener de esta manera de la fórmula (I) en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y/o

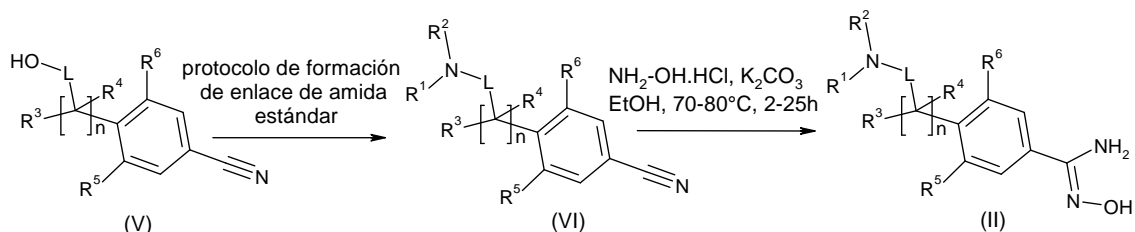
iv) la separación opcional de las mezclas de isómeros ópticamente activos en sus formas isoméricas ópticamente activas individuales.

5 Las reacciones anteriores se pueden efectuar de acuerdo con los métodos convencionales. Por ejemplo, la reacción descrita en el paso (a) se puede llevar a cabo en la presencia de un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, piridina o tetrahidrofurano (THF), y a una temperatura adecuada, por ejemplo, de 10°C a 100°C, de una manera más adecuada de 50°C a 100°C.

10 La reacción descrita en el paso (b) se puede llevar a cabo utilizando un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo, TFFH (hexafluorofosfato de tetrametil-fluoro-formamidinio), HATU (hexa-fluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio), COMU (hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etiliden-amino-oxi)-dimetil-amino-morfolino-carbenio) o DCC (diciclohexil-carbodi-imida), HOBt (1-hidroxi-benzotriazol), o mediante la activación in situ con cloruro de oxalilo. La reacción además se lleva a cabo en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, dicloro-metano (DCM), N,N-dimetil-formamida (DMF) o NMP, una base adecuada, por ejemplo, di-isopropil-etil-amina o NMM, y a una temperatura adecuada. Cuando se utiliza TFFH, HATU, COMU, DCC o HOBt, una temperatura adecuada sería, por ejemplo, de 10°C a 90°C. Cuando se utiliza cloruro de oxalilo, una temperatura adecuada sería desde 0°C hasta la temperatura ambiente.

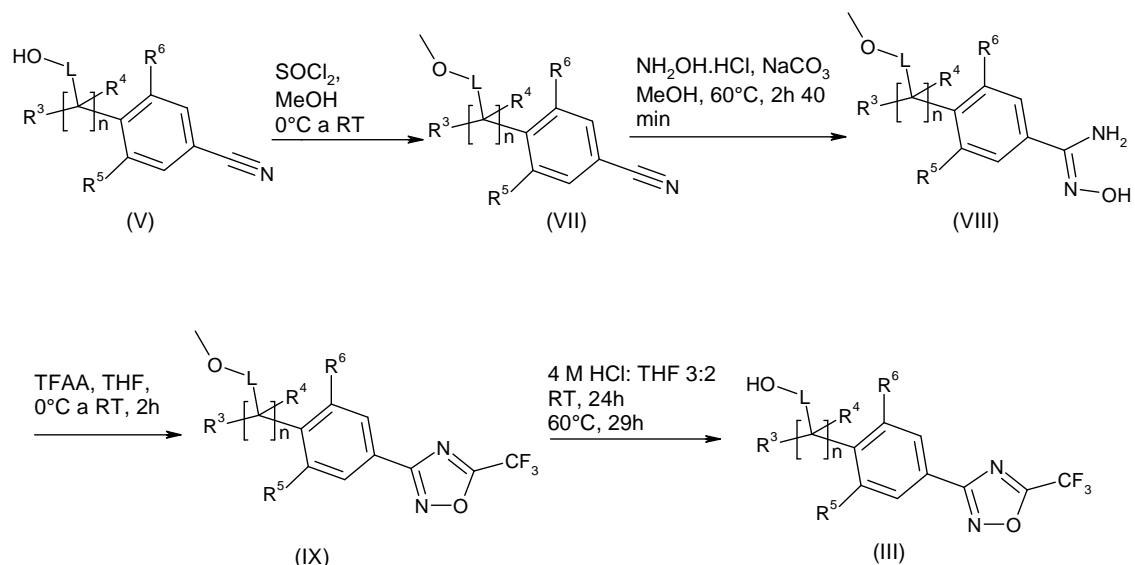
20 Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema 1, a partir de los compuestos de la fórmula (V), los cuales se describen en la literatura, están comercialmente disponibles o se pueden hacer empleando los métodos conocidos por los expertos en este campo.

Esquema 1: Procedimiento General para la síntesis de los compuestos de la fórmula (II):



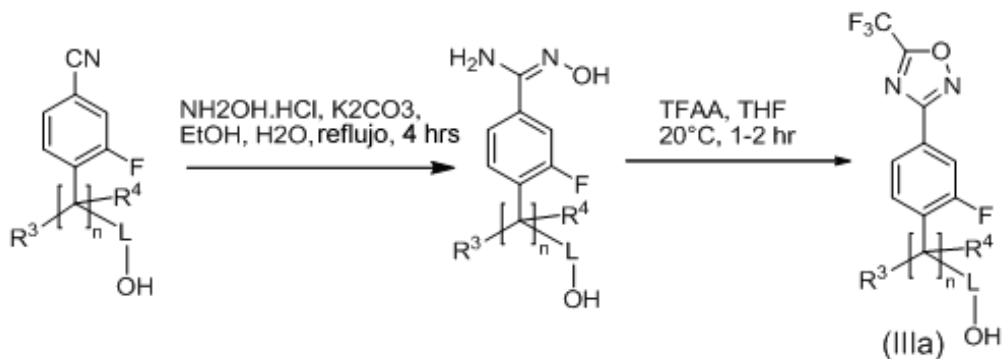
Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema 2 a partir de los compuestos de la fórmula (V).

25 Esquema 2: Procedimiento General para la síntesis de los compuestos de la fórmula (III):



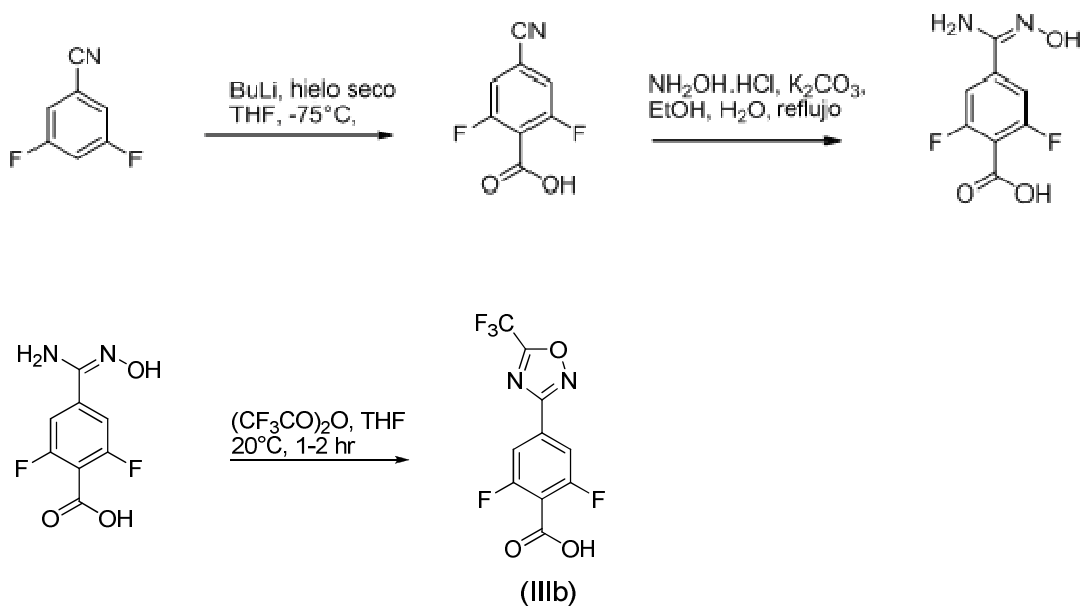
Los compuestos de la fórmula (IIIa), en donde uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es flúor, se pueden preparar como se describe en el siguiente esquema 2a.

Esquema 2a



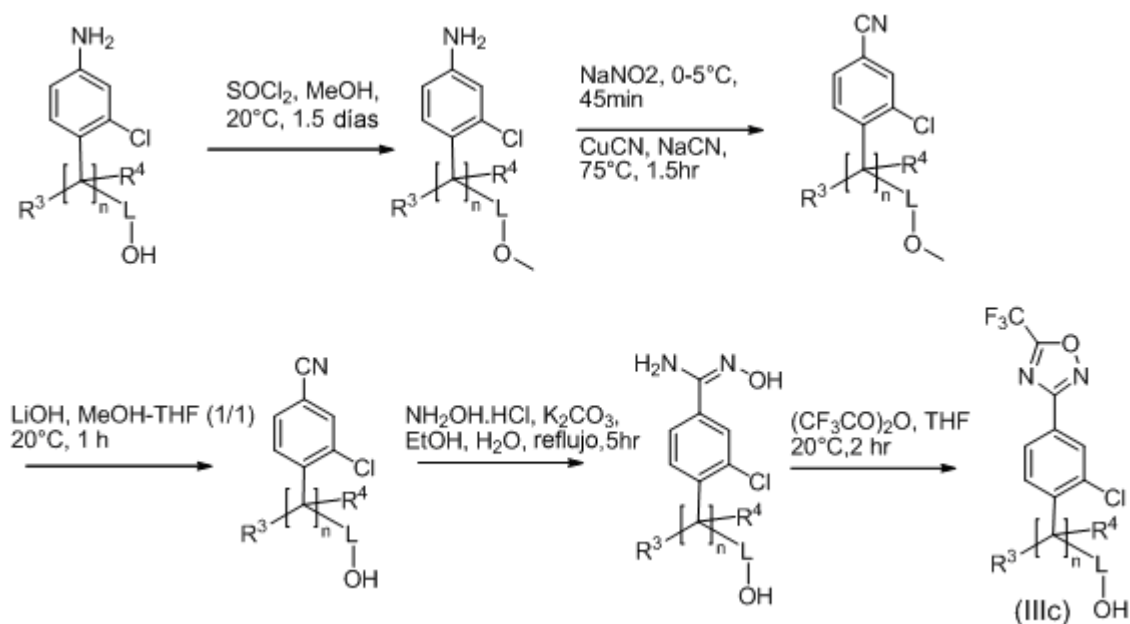
- 5 Los compuestos de la fórmula (IIIb), en donde L representa  $-C(=O)-$ , n representa 0 y ambos de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son flúor, se pueden preparar como se describe en el siguiente esquema 2b.

Esquema 2b



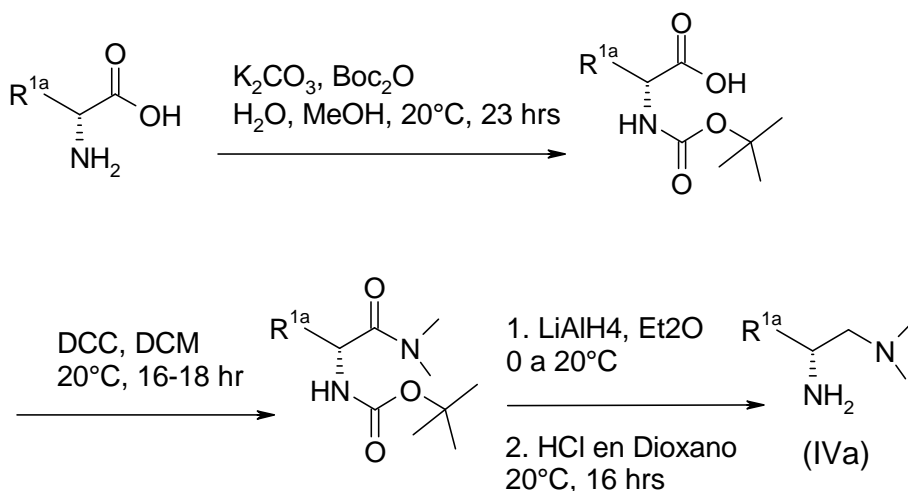
- 10 Los compuestos de la fórmula (IIIc), en donde uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es cloro, se pueden preparar como se describe en el siguiente esquema 2c.

Esquema 2c



5 Los compuestos de la fórmula (IV) se describen en la literatura, están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Fluka o Bachem (en una forma protegida por Boc), se pueden hacer empleando los métodos conocidos por los expertos en este campo, o se pueden hacer de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos, o mediante procedimientos análogos a los mismos. Por ejemplo, los compuestos quirales de la fórmula (IVa), en donde R<sup>1a</sup> representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, se pueden hacer de acuerdo con el esquema 3.

Esquema 3: Procedimiento General para la síntesis de los compuestos quirales de la fórmula (IVa):



10 La reducción, oxidación u otra funcionalización opcional adicional de los compuestos de la fórmula (I) se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos bien conocidos por los expertos en este campo.

15 Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de disociación se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, y en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover

fácilmente (es decir, sin la presentación de las reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

5 Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan cuando menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención, se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado.

10 Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos para los expertos en este campo, y como se describe en los Ejemplos. Las sales de adición de ácido se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

15 Para aquellos compuestos que contengan un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales, o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diaestereoméricas. Las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereoisómeros individuales con base en sus diferencias físico-químicas mediante los métodos bien conocidos por los expertos en este campo, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros se pueden separar mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), la separación de los diaestereoisómeros, y la conversión (por ejemplo, la hidrólisis) de los diaestereoisómeros individuales hasta los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna quiral de HPLC comercialmente disponible.

20 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como el material ópticamente puro. Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

25 Los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, referidos posteriormente en la presente con frecuencia como los "agentes de la invención", exhiben valiosas propiedades farmacológicas, cuando se prueban in vitro, y, por consiguiente, pueden ser útiles en medicamentos, en terapia o para utilizarse como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta.

#### Ensayos biológicos

30 Los agentes de la invención son inhibidores de HDAC4. Las propiedades inhibitorias de un compuesto de la invención hacia HDAC4 contra HDAC1 y HDAC6 se pueden evaluar en los ensayos descritos a continuación.

#### Prueba 1: Descripción del ensayo de HDAC4

35 La HDAC4 humana recombinante se expresó en la forma de longitud completa (aminoácidos (aa) 2-1084) en células de insecto Sf9 (obtenidas en ATCC), utilizando baculovirus generados con el sistema Bac-to-Bac (Invitrogen). Los compuestos de prueba se diluyeron en serie para alcanzar concentraciones de prueba finales de 0,003  $\mu\text{M}$  a 100  $\mu\text{M}$ . HDAC4 y los compuestos de prueba se incubaron en regulador Tris 25 mM, pH de 8,0, que contenía NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM, y albúmina de suero bovino al 0,05 por ciento (peso/volumen) durante 2 horas a temperatura ambiente en la presencia de 10  $\mu\text{M}$  de acetil-Gly-Ala-Lys( $\epsilon$ -trifluoro-acetil)-AMC (AMC = 7-amino-4-metil-cumarina), en un volumen final de 200 microlitros. Se incluyeron los pozos de control con HDAC4 solamente (control positivo) y sin HDAC4 (control negativo) en la microplaca. Se agregó tripsina bovina (10 microlitros de una solución de 0,4 miligramos/mililitro), y la placa se incubó durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. La placa se colocó en un lector de microplacas de fluorescencia, y se leyó a una longitud de onda de excitación de 360 nanómetros y una longitud de onda de emisión de 450 nanómetros con un filtro de corte de 435 nanómetros. Los valores de fluorescencia para todos los pozos que contenían HDAC4 (control positivo y pozos con el compuesto de prueba) se corrigieron mediante la sustracción de los valores de fluorescencia del control negativo, y los valores IC50 se calcularon mediante el ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una función logística de 4 parámetros.

#### Prueba 2: Descripción del ensayo de HDAC4

50 La HDAC4 humana recombinante se expresó en la forma de longitud completa (aminoácidos (aa) 2-1084) en células de insecto Sf9 (obtenidas en ATCC), utilizando baculovirus generados con el sistema Bac-to-Bac (Invitrogen). Los compuestos de prueba se diluyeron en serie para alcanzar concentraciones de prueba finales de 0,000128  $\mu\text{M}$  a 10  $\mu\text{M}$ . HDAC4 y los compuestos de prueba se incubaron en regulador Tris 25 mM, pH de 8,0, que contenía NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM, albúmina de suero bovino al 0,05 por ciento (peso/volumen), y Triton-X-100 al 0,005 por ciento (volumen/volumen) durante 2 horas a temperatura ambiente en la presencia de 5  $\mu\text{M}$  de acetil-Gly-

5 Ala-Lys( $\epsilon$ -trifluoro-acetil)-AMC (AMC = 7-amino-4-metil-cumarina), en un volumen final de 9 microlitros. Se incluyeron los pozos de control con HDAC4 solamente (control positivo) y sin HDAC4 (control negativo) en la microplaca. Se agregó tripsina bovina (4,5 microlitros de una solución 300 nM), y la placa se incubó durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. La placa se colocó en un lector de microplacas de fluorescencia, y se leyó a una longitud de onda de excitación de 360 nanómetros y una longitud de onda de emisión de 450 nanómetros con una trayectoria de banda de 10 nanómetros. Los valores de fluorescencia para todos los pozos que contenían HDAC4 (control positivo y pozos con el compuesto de prueba) se corrigieron mediante la sustracción de los valores de fluorescencia del control negativo, y los valores IC<sub>50</sub> se calcularon mediante el ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una función logística de 4 parámetros.

10 Prueba 3: Descripción del ensayo de HDAC1

Se empleó un procedimiento de ensayo similar al descrito en la Prueba 2 para HDAC1. La HDAC1 humana recombinante de longitud completa expresada en un sistema de expresión de baculovirus se adquirió en BPS BioSciences (San Diego, CA, EUA). El sustrato utilizado en el ensayo de HDAC1 fue de 5  $\mu$ M de acetil-Gly-Ala-Lys(acetil)-AMC.

15 Prueba 4: Descripción del ensayo de HDAC6

Se empleó un procedimiento de ensayo similar al descrito en la Prueba 2 para HDAC6. La HDAC6 humana recombinante de longitud completa expresada en un sistema de expresión de baculovirus se adquirió en BPS BioSciences (San Diego, CA, EUA). El sustrato utilizado en el ensayo de HDAC1 fue de 5  $\mu$ M de acetil-Gly-Ala-Lys(acetil)-AMC.

20 Los compuestos de los Ejemplos mostraron los valores IC<sub>50</sub> presentados en la siguiente Tabla 1 cuando se probaron en los ensayos de HDAC. Los valores IC<sub>50</sub> de HDAC4 se obtuvieron utilizando la Prueba 2, con la excepción de los valores indicados por un asterisco, los cuales se obtuvieron utilizando la Prueba 1. NT = No Probado.

Tabla 1

Ejemplo número	HDAC1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HDAC4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HDAC6 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ejemplo número	HDAC1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HDAC4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HDAC6 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	> 10	0,36	> 10	27	> 10	1,2	> 10
2	> 10	0,53	3,2	28	> 10	0,35	7,7
3	> 10	1,9	> 10	29	> 10	1,2	> 10
4	> 10	0,62	7,9	30	> 10	6,4	> 10
5	> 10	0,97	3,1	31	7,6	0,08	7,05
6	> 10	0,63	3,2	32	> 10	4,4	> 10
7	> 10	0,96	6,9	33	> 10	0,4	> 10
8	> 10	0,58	7,6	34	> 10	0,75	> 10
9	> 10	0,85	5,5	35	> 10	6,7	> 10
10	> 10	1,3	5,6	36	> 10	2,7	> 10
11	> 10	1,1	8,9	37	> 10	0,34	> 10
12	> 10	0,43	4,1	38	> 10	0,3	3,9
13	> 10	0,66	8,9	39	> 10	1,2	> 10
14	> 10	0,9	> 10	40	> 10	0,46	4,6

ES 2 556 822 T3

Ejemplo número	HDAC1 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC4 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC6 IC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo número	HDAC1 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC4 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC6 IC <sub>50</sub> (μM)
15	> 10	0,99	> 10	41	NT	1,50*	NT
16	> 10	1,4	6,8	42	> 10	4,2	> 10
17	> 10	1,4	8,6	43	> 10	0,29	> 10
18	> 10	0,39	> 10	44	> 10	0,38	5,7
19	NT	0,12*	NT	45	> 10	4,2	> 10
20	> 10	1	> 10	46	> 10	0,78	3,3
21	> 10	0,73	5,7	47	> 10	0,054	2,1
22	> 10	0,87	4,8	48	> 10	0,14	4,8
23	> 10	1,5	6	49	> 10	0,99	> 10
24	> 10	0,77	> 10	50	> 10	0,62	7,2
25	> 10	0,47	6,5	51	> 10	0,09	10
26	> 10	0,61	3,2	52	> 10	3,2	> 10
53	> 10	0,026	> 10	80	> 10	0,47	> 10
54	> 10	2	> 10	81	> 10	0,034	> 10
55	> 10	2,8	> 10	82	> 10	0,12	> 10
56	> 10	0,55	6,8	83	> 10	0,015	> 10
57	> 10	0,52	6,5	84	> 10	0,49	> 10
58	> 10	0,65	5,5	85	> 10	0,048	> 10
59	> 10	1,4	> 10	86	> 10	0,026	> 10
60	> 10	2,5	2,2	87	> 10	0,3	> 10
61	> 10	0,79	7,1	88	> 10	0,012	4,7
62	> 10	0,6	2,3	89	> 10	0,045	> 10
63	> 10	0,78	> 10	90	> 10	0,44	2,5
64	> 10	0,51	> 10	91	> 10	0,5	5,1
65	> 10	0,24	4,6	92	> 6,8	0,085	4
66	> 10	0,33	5,8	93	> 10	0,19	4,9
67	> 10	0,16	8,3	94	> 10	0,52	> 10
68	> 10	0,17	5,3	95	> 10	0,16	6,9

ES 2 556 822 T3

Ejemplo número	HDAC1 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC4 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC6 IC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo número	HDAC1 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC4 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC6 IC <sub>50</sub> (μM)
69	> 10	0,29	6,8	96	7,0	0,096	0,4
70	NT	0,09*	NT	97	> 10	0,43	4,4
71	> 10	0,92	> 10	98	> 10	0,36	6,4
72	> 10	0,14	> 10	99	> 10	1,35	9,9
73	> 10	0,053	6,1	100	NT	0,07*	NT
74	> 10	0,19	8,6	101	> 10	2,95	> 10
75	> 10	0,16	> 10	102	> 10	3,2	> 10
76	> 10	0,15	3,9	103	> 10	0,08	0,7
77	> 10	0,35	> 10	104	> 10	0,84	0,77
78	> 10	0,03	7	105	3,6	0,27	0,47
79	> 10	0,8	> 10	106	NT	0,2*	NT
107	6,2	0,79	0,46	134	> 10	0,0098	> 10
108	5	0,093	0,74	135	> 10	0,01	> 10
109	> 10	0,097	0,44	136	> 10	0,0089	> 10
110	> 10	0,2	2	137	2,2	0,00097	3
111	> 10	0,29	0,58	138	> 10	0,0045	> 10
112	> 10	0,82	9,1	139	4	0,001	9,6
113	> 10	0,3	6,2	140	NT	0,072*	NT
114	> 10	0,63	9,1	141	4,2	0,0014	1,4
115	> 10	2,7	> 10	142	> 10	0,0072	5,4
116	> 10	0,16	3,1	143	5,8	0,0012	3,3
117	6,7	0,11	1,5	144	> 10	0,18	> 10
118	> 10	0,22	4,7	145	2,4	0,00075	3,7
119	> 10	0,036	> 10	146	5,1	0,0016	2,4
120	> 10	0,21	> 10	147	> 10	0,3	6,7
121	> 10	0,015	4,4	148	> 10	0,38	3,2
122	9	0,085	2,4	149	> 10	0,14	6,4
123	> 10	0,0076	> 10	150	1,2	0,0011	3,1



Ejemplo número	HDAC1 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC4 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC6 IC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo número	HDAC1 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC4 IC <sub>50</sub> (μM)	HDAC6 IC <sub>50</sub> (μM)
124	> 10	0,31	> 10	151	2,7	0,0018	2,6
125	> 10	0,053	> 10	152	> 10	0,0084	2,4
126	> 10	0,0089	3,9	153	1,8	0,0036	3
127	> 10	0,044	> 10	154	> 10	0,11	7,2
128	> 10	0,026	4,5	155	2,9	0,012	2,6
129	9,05	0,013	3	156	2,9	0,00085	2,3
130	> 10	0,011	9,1	157	6,1	0,04	3,4
131	6,55	0,01	7,5	158	8,8	0,36	1,8
132	9,2	0,005	8,3				
133	NT	0,048*	NT				

Debido a su capacidad para inhibir la actividad de HDAC4, los agentes de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de neurodegeneración que se presente a partir de isquemia cerebral; un proceso degenerativo agudo, traumático o crónico del sistema nervioso, tal como enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, demencia, por ejemplo, demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy o una demencia fronto-temporal, un trastorno cognitivo, deterioro cognitivo, por ejemplo, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria, una neuropatía amiloide, una neuropatía periférica, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Gerstmann-Straeussler-Scheinker, enfermedad de Niemann-Pick, por ejemplo, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, inflamación de cerebro, una lesión de cerebro, médula espinal, o de nervios, por ejemplo, lesión cerebral traumática (TBI), un trauma de nervios o un trauma de cerebro, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o síndrome X frágil; legrado; angiopatía amiloide cerebral; una encefalopatía, por ejemplo, encefalopatía espongiiforme transmisible; o embolia. Los agentes de la invención también pueden ser útiles para mejorar la cognición, por ejemplo, en un sujeto que padezca de una condición demenciante, tal como enfermedad de Alzheimer; o como ligandos, por ejemplo, radioligandos o ligandos de tomografía por emisión de positrones (PET).

Debido a su capacidad para inhibir la actividad de HDAC4, los agentes de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de síndrome metabólico (incluyendo, pero no limitándose a, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, e hiper-coagulabilidad), síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución en la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (incluyendo, pero no limitándose a, obesidad, sobrepeso, caquexia, bulimia y anorexia), pérdida de peso, trastornos de consunción, índice de masa corporal y enfermedades relacionadas con leptina.

Debido a su capacidad para inhibir la actividad de HDAC4, los agentes de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de atrofia muscular, tal como aquélla encontrada como un resultado de: los efectos catabólicos secundarios de gluco-corticoides; síndrome de fatiga crónica; mialgia crónica; fractura ósea; síndrome de fatiga aguda; inmovilización debida a reposo en cama, como cuando un paciente se somete a cirugía electiva o a una estancia hospitalaria prolongada debida a una enfermedad; caquexia; estado catabólico crónico; trastornos de alimentación; efectos secundarios de quimioterapia; consunción secundaria a fracturas; consunción en relación con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad crónica del hígado, SIDA, ingravidez, caquexia por cáncer, recuperación de quemadura y trauma, estado catabólico crónico tal como coma, trastornos de alimentación, tales como anorexia y quimioterapia; consunción en relación con insuficiencia renal; consunción como un resultado de falla del hígado; bajos niveles de testosterona, o bajos niveles de IGF1, o bajos niveles de hormona de crecimiento. La terapia también puede ser útil en establecimientos de lipodistrofia; obesidad; sarcopenia - la cual se define como fragilidad relacionada con el envejecimiento o pérdida de músculo relacionada con el envejecimiento; fuerza y función muscular reducida. La terapia también puede ser útil en establecimientos de miositis que conduce a pérdida muscular, tal como miositis de cuerpos de inclusión, o cualquiera de las miositis inflamatorias.

Para las indicaciones anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado como ingrediente farmacéutico activo, del huésped, del modo de administración, de la naturaleza y gravedad de la condición, enfermedad o trastorno, o del efecto deseado. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo de peso corporal del animal. En los mamíferos superiores, por ejemplo en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,000, de preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 miligramos de un agente de la invención, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma de liberación sostenida.

5 Un agente de la invención se puede administrar por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, de preferencia oralmente, por ejemplo, en la forma de una tableta o cápsula, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de una solución o suspensión inyectable.

15 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende un agente de la invención como ingrediente farmacéutico activo en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente en asociación con otras sustancias auxiliares, tales como inhibidores de las enzimas de citocromo P450, agentes que previenen la degradación de ingredientes farmacéuticos activos mediante el citocromo P450, agentes que mejoran o potencian la farmacocinética de los ingredientes farmacéuticos activos, agentes que mejoran o potencian la biodisponibilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, y así sucesivamente, por ejemplo, jugo de toronja, quetoconazol o, de preferencia, ritonavir. Esta composición se puede fabricar de una manera convencional, por ejemplo, mediante la mezcla de sus componentes. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 miligramos de un agente de la invención.

25 En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

30 Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,
- 35 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener recubrimiento de película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en este campo.

40 Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación o desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas no se recubren, o bien se recubren mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de

5 tiempo tal como monestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

10 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0,1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

15 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para su suministro transdérmico incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche, el cual comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

20 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones rociables, por ejemplo para suministrarse en aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles, y similares. Por consiguiente, son adecuados en particular para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

25 Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se pueden suministrar en la forma de un polvo seco (ya sea solos, como una mezcla, por ejemplo como una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aspersion en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

30 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

35 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede ser preparada y almacenada de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que previenen la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbuja, y paquetes de tiras.

40 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

45 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional, la invención se refiere a un agente de la invención para utilizarse como un medicamento, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de neurodegeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico. En una modalidad adicional, la invención se refiere a un agente de la invención, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno mediado por la actividad de HDAC4. En una modalidad, la invención se refiere a un agente de la invención, para utilizarse en el tratamiento de enfermedad de Huntington, atrofia muscular o diabetes.

50 Un agente de la invención se puede administrar como el único ingrediente farmacéutico activo o como una

- combinación con cuando menos otro ingrediente farmacéutico activo efectivo, por ejemplo, en el tratamiento o en la prevención de neurodegeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico. Esta combinación farmacéutica puede estar en la forma de una forma de dosificación unitaria, cuya forma de dosificación unitaria comprende una cantidad previamente determinada de cada uno de los cuando menos dos componentes activos en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, la combinación farmacéutica puede estar en la forma de un paquete que comprende los cuando menos dos componentes activos por separado, por ejemplo, una envoltura o dispositivo dosificador adaptado para la administración concomitante o separada de los cuando menos dos componentes activos, en donde estos componentes activos se acomodan por separado. En un aspecto adicional, la invención se refiere a estas combinaciones farmacéuticas.
- 5
- 10 En un aspecto adicional, la invención, por consiguiente, se refiere a una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención, y una segunda sustancia de fármaco, para su administración simultánea o en secuencia.
- En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un agente de la invención, y cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de HDAC4.
- 15
- En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un agente de la invención y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.
- 20 En una modalidad, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un agente de la invención. En una modalidad, el kit comprende elementos para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbujas, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares. El kit de la invención se puede utilizar para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.
- 25
- En las terapias de combinación de la invención, el agente de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico. De conformidad con lo anterior, la invención proporciona un agente de la invención, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la actividad de HDAC4, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico.
- 30
- 35 En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona a partir de:
- (a) inhibidores de acetil-colinesterasa, tales como donepezil (AriceptMR), rivastigmina (ExelonMR), y galantamina (RazadyneMR);
- 40
- (b) antagonistas de glutamato, tales como memantina (NamendaMR);
- (c) medicamentos antidepresivos para mal humor e irritabilidad, tales como citalopram (CelexaMR), fluoxetina (ProzacMR), paroxeína (PaxilMR), sertralina (ZoloftMR), y trazodona (DesyreMR);
- (d) ansiolíticos para ansiedad, inquietud, comportamiento verbalmente alterador y resistencia, tales como lorazepam (AtivanMR), y oxazepam (SeraxMR);
- 45
- (e) medicamentos anti-psicóticos para alucinaciones, desilusiones, agresión, agitación, hostilidad y falta de cooperatividad, tales como aripiprazol (AbilifyMR), clozapina (ClozarilMR), haloperidol (HaldolMR), olanzapina (ZyprexaMR), quetiapina (SeroquelMR), risperidona (RisperdalMR), y ziprasidona (GeodonMR);
- (f) estabilizantes del humor, tales como carbamazepina (TegretoMR), y divalproex (DepakoteMR);
- 50
- (g) agonistas nicotínicos alfa-7;

(h) antagonistas de mGluR<sup>5</sup>;

(i) agonistas de H3; y

(j) vacunas de terapia de amiloides.

Por consiguiente, en otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende:

5 i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

ii) cuando menos un compuesto seleccionado a partir de:

(a) inhibidores de acetil-colinesterasa,

(b) antagonistas de glutamato,

(c) medicamentos antidepresivos,

10 (d) ansiolíticos,

(e) medicamentos anti-psicóticos,

(f) estabilizantes del humor,

(g) agonistas nicotínicos alfa – 7,

(h) antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico 5 (mGluR<sup>5</sup>),

15 (i) agonistas de H3, y

iii) uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona a partir de:

20 a) agentes anti-diabéticos, tales como insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina, tales como las sulfonil-ureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida, y Amarilo; ligandos del receptor de sulfonil-urea insulínotropicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1B), tales como PTP-112; Inhibidores de GSK3 (cinasa de sintasa de glicógeno-3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095; inhibidores de fosforilasa de glicógeno A, tales como BAY R3401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido tipo glucagon-1), análogos de GLP-1, tales como Exendina-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPiV (dipeptidil-peptidasa-IV), tales como vildagliptina;

30 b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de sintasa de escualeno; Ligandos FXR (receptor farnesoide X), y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico; resinas de enlace de ácido biliar, tales como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas GPR109; inhibidores de la absorción de colesterol, tales como ezetimiba; inhibidores de CETP (inhibidores de proteína de transferencia de colesterol-éster), y aspirina;

35 c) agentes contra la obesidad, tales como orlistato, sibutramina y antagonistas del receptor de canabinoide 1 (CB1), por ejemplo, rimonabant; y

40 d) agentes contra la hipertensión, por ejemplo, diuréticos de ciclo, tales como ácido etacrínico, furosemida, y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa tal como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de renina, tales como ditequireno,

zanquireno, terlaquireno, alisquireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de sintasa de aldosterona.

5

e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos específicamente descritos en la Solicitud Internacional de Patente Número WO 2004/103995, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1 a 35, o los compuestos específicamente enlistados en la reivindicación 21, o los compuestos específicamente descritos en la Solicitud Internacional de Patente Número WO 03/043985, es decir, los compuestos de los Ejemplos 1 a 7, o los compuestos específicamente enlistados en la reivindicación 19, y en especial el ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-bencen-sulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico, o una sal del mismo.

10

Por consiguiente, en una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica-mente aceptable del mismo, y

15

ii) cuando menos un compuesto seleccionado a partir de:

a) agentes anti-diabéticos,

b) agentes hipolipidémicos,

c) agentes contra la obesidad,

d) agentes contra la hipertensión,

20

e) agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma, y

ii) uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos anti-diabéticos específicos son descritos por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633, en las Figuras 1 a 7.

25

En otra modalidad, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona a partir de:

a) inhibidores de los receptores de miostatina,

b) activadores del receptor de IGF1,

c) activadores del receptor adrenérgico beta2,

30

d) inhibidores de TNF, y

e) activadores del receptor de andrógeno.

Por consiguiente, en una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende:

i) un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica-mente aceptable del mismo; y

ii) cuando menos un compuesto seleccionado a partir de:

35

a) inhibidores de los receptores de miostatina;

b) activadores del receptor de IGF1;

c) activadores del receptor adrenérgico beta2;

d) inhibidores de TNF; y

e) activadores del receptor de andrógeno; y

ii) uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

## Ejemplos

### Métodos de RMN

10 Los espectros protónicos fueron registrados en un espectrómetro Bruker UltraShield de 400 MHz a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm en relación con metanol ( $\delta$  3,31), sulfóxido de dimetilo ( $\delta$  2,50), o cloroformo ( $\delta$  7,26). Una pequeña cantidad de la muestra seca (de 2 a 5 miligramos) se disuelve en un solvente deuterado apropiado (0,7 mililitros). El sistema de ajuste de la homogeneidad de campo (shimming) es automático y los espectros se obtienen de acuerdo con 32 o más exploraciones.

### Cromatografía y métodos de LC/MS:

15 Sistema de cromatografía por evaporación instantánea: ISCO System, CombiFlash Companion; IG Instrumenten-Gesellschaft AG. Cartusch System.

Sistema de cromatografía HPLC de preparación: Instrumento Waters Prep.

Sistema de LC-MS (analítica): Waters Alliance HT ( $R_{t_{MS1-4}}$ )/Agilent LC Serie 1100 ( $R_{t_{MS5}}$ ).

Sistema de UPLC-MS (analítica): UPLC Waters Acquity.

### Método de LC/MS I: $R_{t_{MS1}}$

20 Columna: SunFire C18; 20 x 4,6 milímetros, 3,5 micras, fase inversa;

Eluyente: Agua (+ ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento) : acetonitrilo (+ ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento) de 95:5 a 5:95 en 4 minutos;

Velocidad de flujo: 3 mililitros / minuto; temperatura 45°C.

### Método de LC/MS 2: $R_{t_{MS2}}$

25 Columna: Ascentis Express C18, 2,4 micras, 2,1 x 30 milímetros;

Eluyente: Agua (+ ácido fórmico al 0,05 por ciento + acetato de amonio 3,75 mM) : acetonitrilo (+ ácido fórmico al 0,04 por ciento) de 98:2 a 2:98 en 1,4 minutos;

Velocidad de flujo: 1,2 mililitros / minuto; temperatura 50°C.

### Método de LC/MS I: $R_{t_{MS3}}$

30 Columna: SunFire C18; 20 x 4,6 milímetros, 3,5 micras, fase inversa;

Eluyente: Agua (+ ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento) : acetonitrilo (+ ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento) del 1,5 al 35 por ciento en 3,1 minutos, del 35 por ciento al 100 por ciento en 0,1 minutos;

Velocidad de flujo: 3 mililitros / minuto; temperatura 45°C.

### Método de LC/MS I: $R_{t_{MS4}}$

35 Columna: SunFire C18; 20 x 4,6 milímetros, 3,5 micras, fase inversa;

Eluyente: Agua (+ ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento) : acetonitrilo (+ ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento) de 5:95 a 100:0 en 8 minutos;

## ES 2 556 822 T3

Velocidad de flujo: 2 mililitros / minuto; temperatura 45°C.

### Método de LC/MS: Rt<sub>MS5</sub>

Columna: Waters Xselect CSH C18, 3,5 micras, 4,6 x 50 milímetros;

5 Eluyente: Agua (+ ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento) : acetonitrilo (+ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,08 por ciento) de 95:5 a 5:95 en 8,5 minutos, sostenimiento durante 1 minuto;

Velocidad de flujo: 1,0 mililitros / minuto a 37°C.

### Método de UPLC/MS I: Rt<sub>UPLC</sub>

Columna: Agua Acquity HSS T3, 1,8 micras, 2,1 x 50 milímetros;

10 Eluyente: Agua (+ ácido fórmico al 0,05 por ciento + acetato de amonio 3,75 mM) : acetonitrilo (+ ácido fórmico al 0,04 por ciento) de 98:2 a 2:98 en 1,4 minutos;

Velocidad de flujo: 1,2 mililitros / minuto; temperatura 50°C.

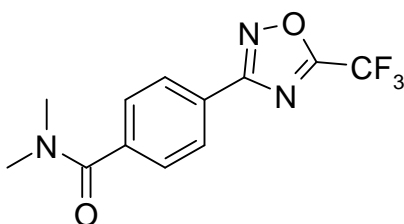
### Abreviaturas:

	AcOH	ácido acético
	ACN	acetonitrilo
15	Boc	terbutoxi-carbonilo
	COMU	hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etiliden-amino-oxi)-dimetil-amino-morfolino-carbenio
	d	día(s)
	DCM	dicloro-metano (DCM)
	DCC	diciclohexil-carbodi-imida
20	DMF	dimetil-formamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EDC	1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida
	ESI/MS	ionización por electroaspersión / espectrometría de masas
	EtOAc	acetato de etilo
25	EtOH	etanol
	Et <sub>2</sub> O	dietil-éter
	eq	equivalentes
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N',N'-tetrametil-uronio
30	Hept	heptanos
	Hex	hexano
	HOBt	trihidrato de 1-hidroxi-benzotriazol



	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
	HV	alto vacío
	IC50	concentración de inhibición del 50 por ciento
	i.p.	intraperitoneal (administración)
5	K	Kelvin
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LCMS	cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
10	mL	mililitros
	MS	espectroscopía de masas
	NBoc	grupo terbutiloxi-carbonilo enlazado con nitrógeno
	NMM	N-metil-morfolina
	NMP	N-metil-pirrolidona
15	RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
	p.o.	(administración oral)
	cuant.	cuantitativa
	Rt	tiempo de retención
	rt	temperatura ambiente
20	s.c.	subcutánea (administración)
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoro-acético
	TFAA	anhídrido de ácido trifluoro-acético
	TFFH	hexafluorofosfato de tetrametil-fluoro-formamidinio
25	Ts	tosilo
	UPLC	cromatografía de líquidos de ultra-alto rendimiento

**Ejemplo 1: N,N-dimetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



La 4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-N,N-dimetil-benzamida (100 miligramos, 0,483 milimoles) se disolvió en piridina (1 mililitro). Se agregó TFAA (0,081 mililitros, 0,579 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 25 mililitros de EtOAc y 5 mililitros de agua; no hubo separación de fases. Se agregaron 10 gotas de pipeta de HCl 0,1 M. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con 5 mililitros de agua, y entonces 5 mililitros de salmuera. El secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dio el producto crudo. El producto crudo se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación para proporcionar 30 miligramos como un polvo blanco.

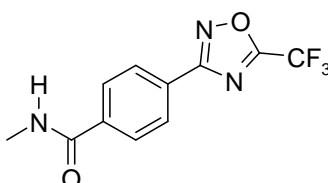
Rt<sub>MS4</sub> = 3,85 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 286,1

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,13 (d, J = 6,85 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 6,85 Hz, 2 H), 2,97 - 3,13 (m, 3 H), 2,69 - 2,97 (m, 3 H).

#### Intermediario 1a: 4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-N,N-dimetil-benzamida

La 4-ciano-N,N-dimetil-benzamida (200 miligramos, 1,148 mili-moles), carbonato de potasio (952 miligramos, 6,89 milimoles), y clorhidrato de hidroxilamina (479 miligramos, 6,89 milimoles) se disolvieron en EtOH (11,4 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 25 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mililitros), se lavó con agua (10 mililitros), y se extrajo la fase de agua con EtOAc (20 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mililitros), y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se removió, para dar 188 miligramos de agujas blancas cristalinas. El material crudo se utilizó sin mayor purificación.

#### **Ejemplo 2: N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



La 4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-N-metil-benzamida (100 mili-gramos, 0,518 milimoles) se disolvió en piridina (1 mililitro). Se agregó TFAA (0,086 mililitros, 0,621 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 horas. Después de 3 horas, se le agregaron otros 0,040 mililitros de TFAA, y se continuó el calentamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 25 mililitros de EtOAc y 5 mililitros de agua; no hubo separación de fases. Se agregaron 20 gotas de pipeta de HCl 0,1 M. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con 5 mililitros de agua, y entonces 5 mililitros de salmuera. El secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dio el producto crudo. El producto crudo se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación para proporcionar 49 miligramos como un polvo blanco.

Rt<sub>MS4</sub> = 3,63 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 272,1

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,67 (br. s., 1 H), 8,16 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 8,05 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 2,81 (d, J = 4,16 Hz, 3 H).

#### Intermediario 2a: 4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-N-metil-benzamida

La 4-ciano-N-metil-benzamida (200 miligramos, 1,249 mili-moles), carbonato de potasio (1035 miligramos, 7,49 milimoles), y clorhidrato de hidroxilamina (521 miligramos, 7,49 milimoles), se disolvieron en EtOH (12,6 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 25 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mililitros), se

lavó con agua (10 mililitros), y se extrajo la fase de agua con EtOAc (20 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mililitros), y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se removió, para proporcionar 227 miligramos de un sólido blanco polvoso. El material crudo se utilizó sin mayor purificación.

### Ejemplos 3 a 11: Método general de acoplamiento con HATU

5 El ácido [4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acético (70 miligramos, 0,257 milimoles), DMAP (3,14 miligramos, 0,026 milimoles), y la amina apropiada (-, 0,386 milimoles) se disolvieron en NMP (0,3 mililitros), se agregó base de Hunig (135 microlitros, 0,772 milimoles), y la solución se agitó. Se agregó HATU (147 miligramos, 0,386 milimoles) disuelto en NMP (0,55 mililitros), después de 30 minutos, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que  
10 contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación. El material resultante se disolvió en una mezcla de ACN/MeOH, se cargó sobre un cartucho PL-HCO3 MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyó con acetonitrilo (ACN) (3 mililitros). El eluato se diluyó con agua (10 mililitros), y se secó por congelación, para proporcionar el compuesto final.

15 Preparación de ácido [4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acético

#### Intermediario 3a: Metil-éster del ácido (4-ciano-fenil)-acético

Se agregó cloruro de tionilo (1,1 mililitros, 15,07 milimoles) a metanol frío (70 mililitros) a 0°C. Después de 5 minutos, se agregó ácido 2-(4-ciano-fenil)-acético (1 gramo, 6,21 milimoles). Después de 30 minutos, se removió el enfriamiento, y la mezcla se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. El solvente se removió y se agregó  
20 tolueno, y se evaporó 3 veces para dar un sólido amarillo pegajoso. El producto se utilizó crudo para el siguiente paso.

$R_{tMS1} = 1,48$  minutos, ESIMS  $[M+H]^+ = 176,1$ , sólido amarillo pegajoso.

$^1H$  RMN (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm: 7,65 (m, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,42 (m, J = 8,56 Hz, 2 H), 3,69 - 3,76 (m, 5 H).

#### Intermediario 3b: Metil-éster del ácido [4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-fenil]-acético

25 El metil-éster del ácido (4-ciano-fenil)-acético (1,054 gramos, 6,02 milimoles), clorhidrato de hidroxilamina (0,690 gramos, 9,93 milimoles), y bicarbonato de sodio (0,834 gramos, 9,93 milimoles) se disolvieron en metanol (MeOH) (12,03 mililitros), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas, se diluyó con EtOAc (200 mililitros), y se agregaron 40 mililitros de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mililitros), y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se  
30 removió, para proporcionar 1,2 gramos (5,76 milimoles) de un aceite amarillo, el cual se secó sobre un alto vacío durante la noche. La mezcla cruda se utilizó sin mayor purificación.

#### Intermediario 3c: Metil-éster del ácido [4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acético

El metil-éster del ácido [4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-fenil]-acético (1,2 gramos, 5,76 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (24,01 mililitros), y se enfrió a 0°C. Se agregó anhídrido trifluoro-acético (0,977 mililitros, 6,92 milimoles) de una vez, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, entonces se removió el enfriamiento y se continuó la agitación durante 21,5 horas.  
35

El solvente se removió mediante evaporación giratoria. La  $^1H$  RMN estuvo en acuerdo con la estructura propuesta, y la  $^{19}F$  RMN mostró aproximadamente el 15 por ciento de TFA residual. La mezcla cruda se utilizó sin mayor purificación.

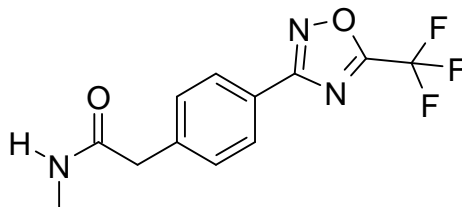
40 Intermediario 3d: Ácido [4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acético

El metil-éster del ácido [4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acético (1,333 gramos, 4,66 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (8,28 mililitros), y se agregó HCl 4M (12,42 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se agitó luego durante 29 horas a 60°C. El solvente se removió mediante evaporación giratoria. Para asegurar la remoción completa del HCl, el producto se disolvió en tolueno y se evaporó nuevamente 3 veces. La sustancia se disolvió entonces en agua:acetonitrilo, 1:1, y se liofilizó durante el fin de semana. Para propósitos analíticos, una muestra pequeña se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación para proporcionar el producto como una sal blanca.  
45

Rt<sub>MS1</sub> = 2,07 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 273.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12,48 (br. s., 1 H), 8,02 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H).

**Ejemplo 3: N-metil-2-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida**

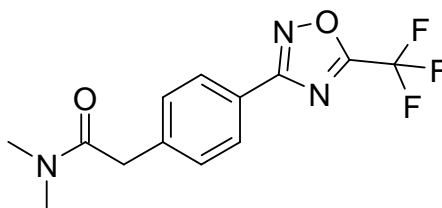


5

Rt<sub>MS1</sub> = 3,63 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 286, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,92 - 8,15 (m, 3 H), 7,50 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 2,60 (d, J = 4,65 Hz, 3 H).

**Ejemplo 4: N,N-dimetil-2-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida**

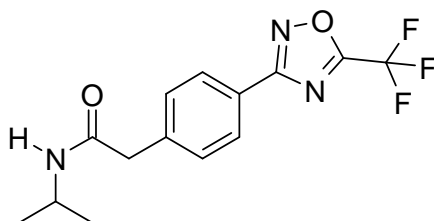


10

Rt<sub>MS1</sub> = 3,99 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 300, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,00 - 8,02 (m, J = 8,07 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,85 (s, 3 H).

**Ejemplo 5: N-isopropil-2-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida**

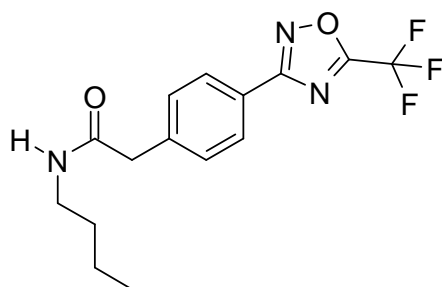


15

Rt<sub>MS1</sub> = 4,24 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 314, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,94 - 8,09 (m, 3 H), 7,49 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 3,81 (m, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 1,06 (d, J = 6,60 Hz, 6 H).

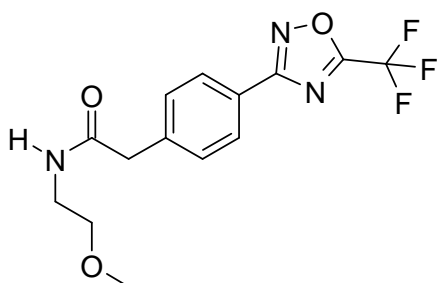
**Ejemplo 6: N-butil-2-[4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 4,61 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 328, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,10 (t, J = 5,01 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 1,33 - 1,49 (m, 2 H), 1,14 - 1,33 (m, 2 H), 0,86 (t, J = 7,21 Hz, 3 H).

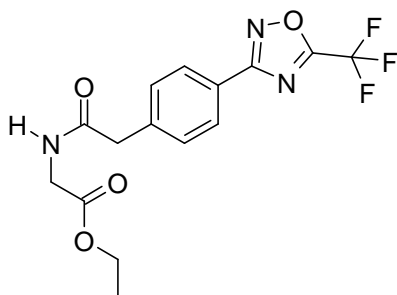
5 **Ejemplo 7: N-(2-metoxi-etil)-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 3,81 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 330, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,24 (br. s., 1 H), 8,00 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,35 (t, J = 5,62 Hz, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, 5 H).

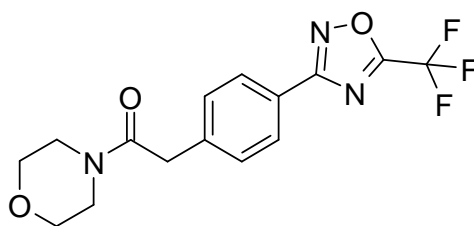
10 **Ejemplo 8: 2-(2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamido)-acetato de etilo**



Rt<sub>MS1</sub> = 4,12 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 358, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,60 (t, J = 5,75 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 4,09 (q, J = 7,09 Hz, 2 H), 3,86 (d, J = 5,87 Hz, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 1,17 (t, J = 7,09 Hz, 3 H).

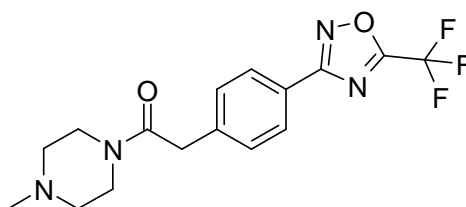
15 **Ejemplo 9: 1-morfolino-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-etanona**



Rt<sub>MS1</sub> = 3,94 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 342, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,02 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,40 - 3,61 (m, 8 H).

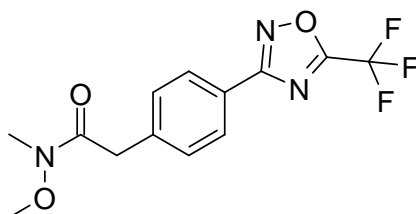
5 **Ejemplo 10: 1-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-etanona**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,92 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 355, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,01 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 2,17 - 2,25 (m, 7 H).

10 **Ejemplo 11: N-metoxi-N-metil-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 4,33 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 316, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,01 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H).

15 **Ejemplos 12 a 69 y 76 a 80: Método general empleado para el acoplamiento de HATU**

Al ácido 4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico (40 miligramos, 0,155 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (500 microlitros) se le agregaron HATU (70,7 miligramos, 0,186 mili-moles), y NMM (34,1 microlitros, 0,310 milimoles). La reacción se agitó durante 30 minutos, se agregó la amina apropiada (0,186 milimoles), y entonces se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación. El material resultante se disolvió en una mezcla de ACN/MeOH. Se cargaron en un cartucho PL-HCO<sub>3</sub> MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyeron con acetonitrilo (ACN) (3 mililitros). El eluato se diluyó con agua (10 mililitros), y se secó por congelación para proporcionar el compuesto final.

25 **Preparación del ácido 4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico**

Intermediario 12a: Ácido 4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-benzoico

- Al ácido 4-ciano-benzoico (5 gramos, 34,0 milimoles) en EtOH (150 mililitros) se le agregaron  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (4,96 gramos, 71,4 milimoles) en agua (15 mililitros), y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7,51 gramos, 54,4 milimoles) en agua (30 mililitros), y luego 8-hidroxiquinolina (0,064 gramos, 0,442 milimoles). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El solvente se removió al vacío. Se agregó agua (150 mililitros), y el pH se ajustó a 3 utilizando HCl 2M. el precipitado blanco se filtró y se lavó con agua, para proporcionar el E-50734-EXP037 (3,37 gramos, 18,71 milimoles, 55,0 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. El licor madre se extrajo con acetato de etilo (75 mililitros) dos veces. Los materiales orgánicos combinados se secaron, se filtraron, y se condensaron al vacío, hasta obtener: 571 miligramos (2,54 milimoles, 8,0 por ciento, 80 por ciento de pureza) como un sólido verde.

$R_{t_{\text{MS}2}} = 2,08$  minutos, ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 181$ , sal blanca.

- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 12,98 (br. s., 1 H), 9,86 (s, 1 H), 7,93 (d,  $J = 8,31$  Hz, 2 H), 7,79 (d,  $J = 8,31$  Hz, 2 H), 5,91 (s, 2 H).

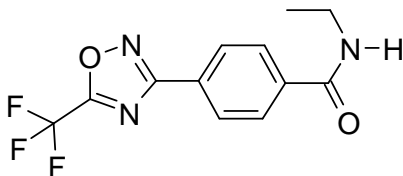
Intermediario 12b: Ácido 4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico

- Al ácido 4-(N-hidroxi-carbamimidol)-benzoico (3,37 gramos, 18,71 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (62,4 mililitros), se le agregó por goteo (durante 30 minutos) TFAA (3,96 mililitros, 28,1 milimoles). El material de partida blanco insoluble se solubilizó durante la adición. La solución color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante 2 horas. La mezcla de reacción se condensó al vacío después de 2 horas. El producto crudo se lavó con EtOAc (100 mililitros), para proporcionar el E-50734-EXP042 (3,72 gramos, 14,41 milimoles, 77 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco.

$R_{t_{\text{MS}1}} = 2,11$ . EsIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  sin ionización.

- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): ppm: 8,14 - 8,23 (m, 4 H) 13,39 (br. s., 1 H).  $^{19}\text{F}$  RMN (377 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): -64,69 (s, 3 F).

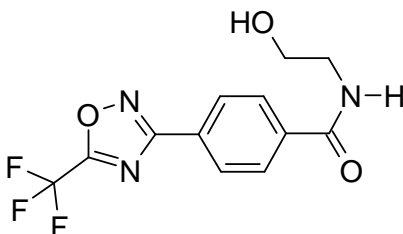
**Ejemplo 12: N-etil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{t_{\text{MS}1}} = 2,08$  minutos, ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286$ , polvo blanco.

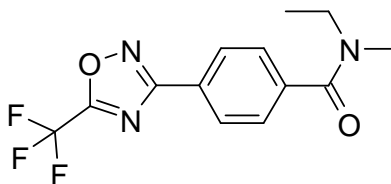
- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo ( $\text{DMSO-d}_6$ ))  $\delta$  ppm: 8,71 (t,  $J = 5,38$  Hz, 1 H), 8,16 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H), 8,06 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 1,15 (t,  $J = 7,21$  Hz, 3 H).

**Ejemplo 13: N-(2-hidroxi-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



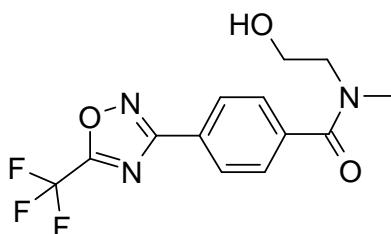
$R_{t_{\text{MS}1}} = 1,65$  minutos, ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302$ , polvo blanco.

- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo ( $\text{DMSO-d}_6$ ))  $\delta$  ppm: 8,69 (t,  $J = 5,14$  Hz, 1 H), 8,16 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2 H), 8,08 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2 H), 4,76 (t,  $J = 5,62$  Hz, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H).

**Ejemplo 14: N-etil-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

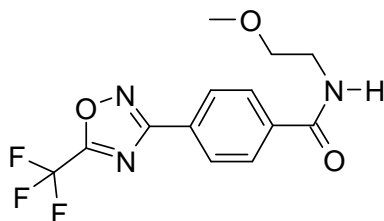
Rt<sub>MS1</sub> = 2,18 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 300, polvo blanco.

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,12 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,62 (m, 2 H, rota), 3,18 – 3,49 (2q, J = 6,80 Hz, 2 H, rota), 2,89 + 3,31 (2s, 3 H, rota), 1,14 + 1,07 (2t, J = 6,80 Hz, 3 H, rota).

**Ejemplo 15: N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

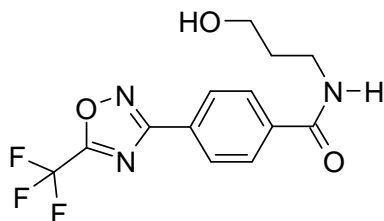
Rt<sub>MS1</sub> = 1,67 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 316, resina incolora.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,03 – 8,19 (m, 2 H, rota), 7,59 – 7,69 (m, 2 H, rota), 4,84 (t, J = 5,62 Hz, 1 H), 3,54 + 3,66 (2q, J = 5,62 Hz, 2 H, rota), 3,24 – 3,51 (m, 2 H), 2,91 + 3,06 (2s, 3 H, rota).

**Ejemplo 16: N-(2-metoxi-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

Rt<sub>MS1</sub> = 1,98 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 316, polvo blanco.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,78 (m, 1 H), 8,17 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,07 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 3,43 – 3,50 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H).

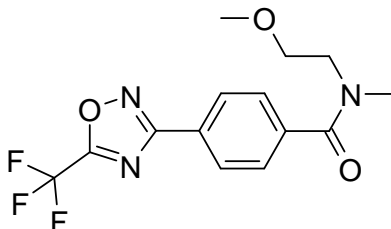
**Ejemplo 17: N-(3-hidroxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,73 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 316, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,69 (t, J = 5,38 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,06 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 4,50 (t, J = 5,01 Hz, 1 H), 3,48 (m, 2 H), 3,30 – 3,38 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H).

**Ejemplo 18: N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

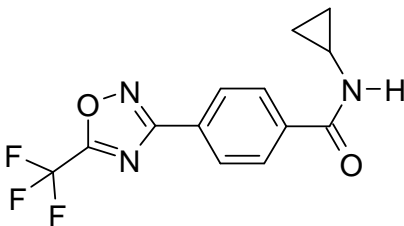


5

Rt<sub>MS1</sub> = 2,08 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 330, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,12 (m, 2 H, rota), 7,62 (m, 2 H, rota), 3,58 – 3,64 (m, 2 H, rota), 3,35 – 3,45 (m, 2 H, rota), 3,12 + 3,33 (2s, 3 H, rota), 2,92 + 3,05 (2s, 3 H, rota).

**Ejemplo 19: N-ciclopropil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

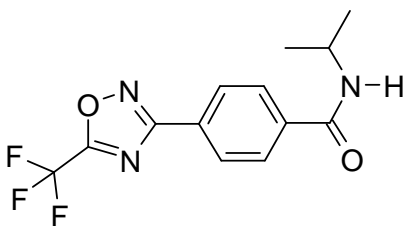


10

Rt<sub>MS1</sub> = 2,08 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 298, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,68 (d, J = 4,40 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 8,04 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 0,67 – 0,80 (m, 2 H), 0,54 – 0,63 (m, 2 H).

**Ejemplo 20: N-isopropil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

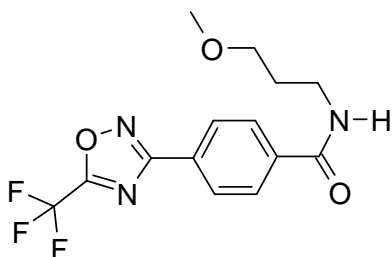


15

Rt<sub>MS1</sub> = 2,26 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 300, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,48 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,06 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 4,07 – 4,17 (m, 1 H), 1,20 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H).

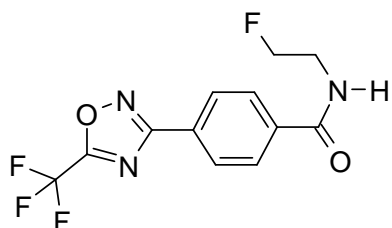
**Ejemplo 21: N-(3-metoxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,06 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 330, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,71 (t, J = 5,50 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 8,06 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 3,39 (t, J = 6,36 Hz, 2 H), 3,29 – 3,36 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 1,74 – 1,82 (quinteto, J = 6,40 Hz, 2 H).

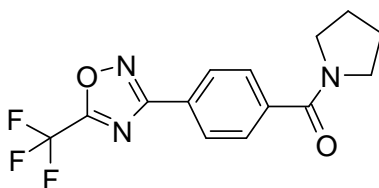
**Ejemplo 22: N-(2-fluoro-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,04 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 303, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,96 (t, J = 5,99 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,09 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 4,64 – 4,61 (m, 1 H), 4,52 – 4,50 (m, 1 H), 3,65 – 3,55 (m, 2 H).

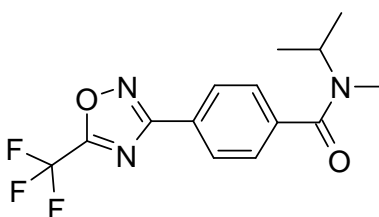
**Ejemplo 23: Pirrolidin-1-il-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,18 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 312, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,12 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 3,50 (t, J = 6,72 Hz, 2 H), 3,39 (t, J = 6,48 Hz, 2 H), 1,79 – 1,93 (m, 4 H).

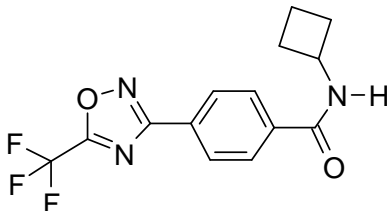
**Ejemplo 24: N-isopropil-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,34 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 314, polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,12 (d,  $J = 8,07$  Hz, 2 H), 7,60 (m, 2 H), 3,76 – 4,74 (m, 1 H, rota), 2,69 – 2,89 (2s, 3 H, rota), 1,11 – 1,18 (m, 6 H).

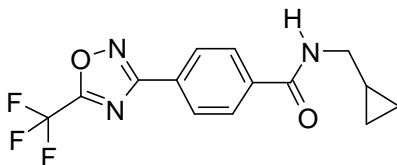
**Ejemplo 25: N-ciclobutil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



5  $R_{tMS1} = 2,36$  minutos, ESIMS  $[M+H]^+ = 312$ , polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,86 (d,  $J = 7,34$  Hz, 1 H), 8,16 (d,  $J = 8,31$  Hz, 2 H), 8,07 (d,  $J = 8,07$  Hz, 2 H), 4,45 (m, 1 H), 2,21 – 2,24 (m, 2 H) 2,07 – 2,13 (m, 2 H), 1,66 – 1,74 (m, 2 H).

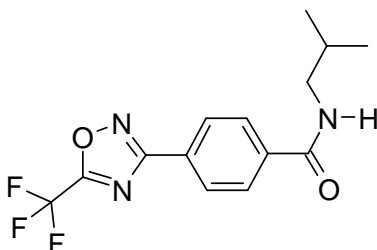
**Ejemplo 26: N-(ciclopropil-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



10  $R_{tMS1} = 2,32$  minutos, ESIMS  $[M+H]^+ = 312$ , polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,82 (t,  $J = 5,50$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H), 8,08 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 1,00 – 1,11 (m, 1 H), 0,40 – 0,48 (m, 2 H), 0,21 – 0,28 (m, 2 H).

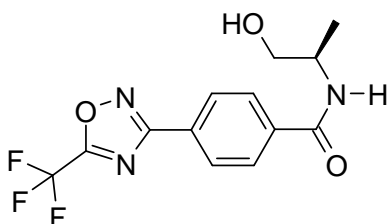
**Ejemplo 27: N-isobutil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



15  $R_{tMS1} = 2,44$  minutos, ESIMS  $[M+H]^+ = 314$ , polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,71 (t,  $J = 5,62$  Hz, 1 H), 8,16 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2 H), 8,06 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2H), 3,11 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

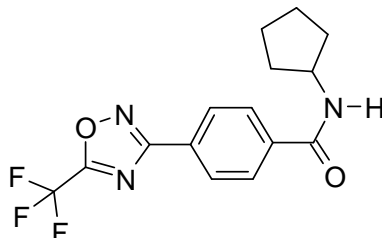
**Ejemplo 28: (R)-N-(1-hidroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 1,77 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 316, polvo blanco.

$^1H$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,36 (d,  $J$  = 8,07 Hz, 1 H), 8,16 (d,  $J$  = 8,56 Hz, 2 H), 8,08 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 2 H), 4,76 (t,  $J$  = 5,75 Hz, 1 H), 4,00 – 4,10 (m, 1 H), 3,44 – 3,52 (m, 1 H), 3,34 – 3,41 (m, 1 H), 1,15 (d,  $J$  = 6,85 Hz, 3 H).

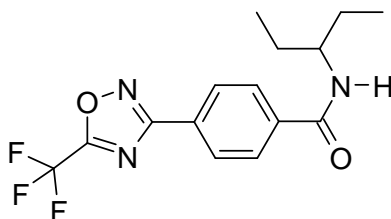
5 **Ejemplo 29: N-ciclopentil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 2,48 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 326, polvo blanco.

$^1H$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,54 (d,  $J$  = 7,34 Hz, 1 H), 8,15 (d,  $J$  = 8,56 Hz, 2 H), 8,06 (d,  $J$  = 8,56 Hz, 2 H), 4,18 – 4,31 (m, 1 H), 1,84 – 1,98 (m, 2 H), 1,65 – 1,79 (m, 2 H), 1,47 – 1,62 (m, 4 H).

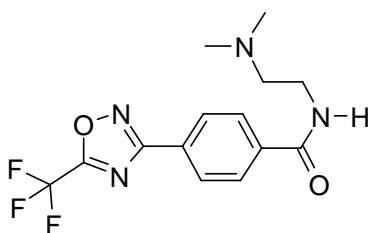
10 **Ejemplo 30: N-(pentan-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 2,56 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 328, polvo blanco.

$^1H$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,29 (d,  $J$  = 8,31 Hz, 1 H), 8,16 (d,  $J$  = 8,31 Hz, 2 H), 8,07 (d,  $J$  = 8,07 Hz, 2 H), 3,76 – 3,82 (m, 1 H), 1,41 – 1,61 (m, 4 H), 0,87 (t,  $J$  = 7,34 Hz, 6 H).

15 **Ejemplo 31: N-(2-(dimetil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



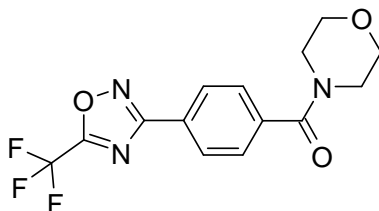
$R_{tMS1}$  = 1,37 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 329, polvo blanco.

$^1H$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,64 (t,  $J$  = 5,62 Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J$  = 8,56 Hz, 2 H), 8,06 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 2 H), 3,35 – 3,41 (m, 2 H), 2,42 (t,  $J$  = 6,85 Hz, 2 H), 2,18 (s, 6 H).

- 20 A una suspensión del Intermediario 12b (1 gramo, 3,87 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se le agregaron COMU (1,891 gramos, 4,26 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,812 mililitros, 4,65 milimoles). La solución amarilla se agitó durante 2 minutos a temperatura ambiente, y se volvió roja. Se agregó 2-dimetil-amino-etil-amina (0,518 mililitros, 4,65 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua,  $NH_4Cl$  acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (ISCO CombiFlash Rf, 120 gramos de gel de sílice; A = dicloro-metano (DCM), B = dicloro-metano (DCM) :  $NH_3$  7N en metanol (MeOH) (9:1), se mantuvo al 2 por ciento durante 5 minutos,
- 25

gradiente hasta el 50 por ciento de B durante 15 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron para proporcionar 1,355 gramos. El producto final (1,015 gramos) se obtuvo después de la cristalización a partir de heptano como un sólido blanco.

**Ejemplo 32: Morfolino-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona**

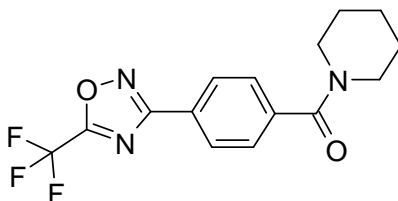


5

Rt<sub>MS1</sub> = 1,95 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 327, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm 8,14 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 3,50 – 3,75 (m, 6 H), 3,28 – 3,43 (m, 2 H).

**Ejemplo 33: Piperidin-1-il-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona**

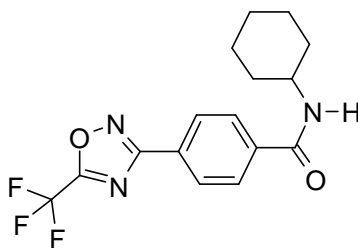


10

Rt<sub>MS1</sub> = 2,44 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 326, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm 8,13 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 3,2 – 3,68 (m, 4 H), 1,37 – 1,69 (m, 6 H).

**Ejemplo 34: N-ciclohexil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

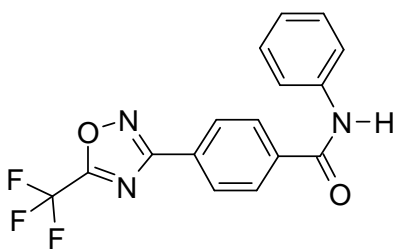


15

Rt<sub>MS1</sub> = 2,64 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 340, polvo blanco

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,46 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 8,06 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 3,77 (m, 1 H), 1,83 – 1,59 (m, 5 H), 1,26 – 1,39 (m, 4 H), 1,14 (m, 1 H).

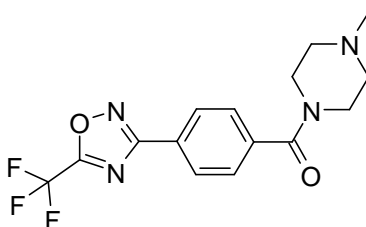
**Ejemplo 35: N-fenil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 2,61 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 334, polvo blanco.

$^1H$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,49 (s, 1 H), 8,24 (d,  $J$  = 8,56 Hz, 2 H), 8,18 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 2 H), 7,80 (d,  $J$  = 7,58 Hz, 2 H), 7,38 (dd,  $J$  = 7,58 Hz, 2 H), 7,14 (dd,  $J$  = 7,58 Hz, 1 H).

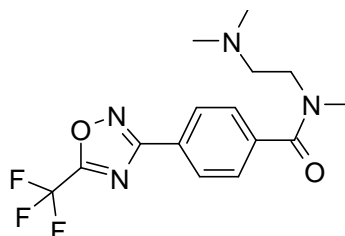
5 **Ejemplo 36:(4-metil-piperazin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona**



$R_{tMS1}$  = 1,29 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 341, polvo blanco.

$^1H$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,13 (d,  $J$  = 8,56 Hz, 2 H), 7,63 (d,  $J$  = 8,56 Hz, 2 H), 3,28 – 3,70 (m, 4 H), 2,24 – 2,42 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H).

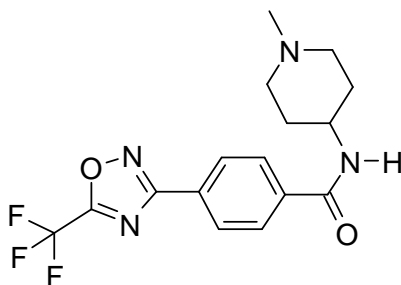
10 **Ejemplo 37:N-(2-(dimetil-amino)-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 1,37 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 343, polvo blanco.

$^1H$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,13 (d,  $J$  = 8,07 Hz, 2 H), 7,61 (d,  $J$  = 8,07 Hz, 2 H), 3,23 – 3,61 (m, 2 H), 2,88 + 3,04 (2s, 3 H, rota), 2,30 – 2,56 (m, 2 H) 1,90 + 2,28 (2s, 6 H, rota).

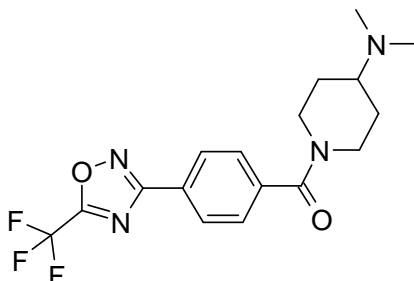
15 **Ejemplo 38:N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 1,41 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 355, polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,51 (d,  $J = 7,58$  Hz, 1 H), 8,15 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2 H), 8,06 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H), 3,69 – 3,81 (m, 1 H), 2,76 – 2,79 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,95 (t,  $J = 11,13$  Hz, 2 H), 1,72 – 1,82 (m, 2 H), 1,51 – 1,68 (m, 2 H).

**Ejemplo 39: (4-(dimetil-amino)-piperidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona**

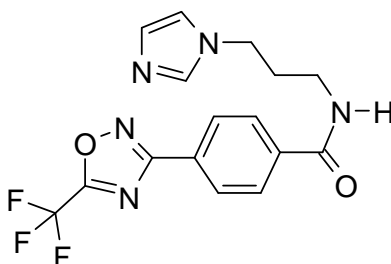


5

$R_{tMS1} = 1,37$  minutos, ESIMS  $[M+H]^+ = 369$ , polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,13 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2 H), 7,63 (d,  $J = 8,31$  Hz, 2 H), 4,44 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,18 (s, 6 H), 1,83 (m, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 1,37 (m, 2 H).

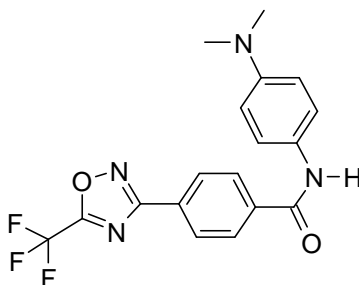
10 **Ejemplo 40: N-(3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1} = 1,43$  minutos, ESIMS  $[M+H]^+ = 366$ , polvo blanco.

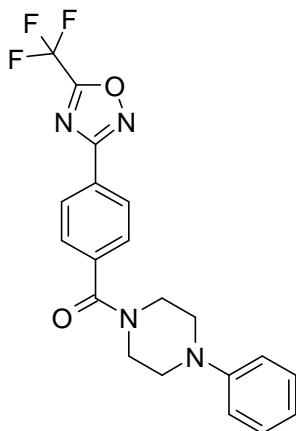
15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,76 (t,  $J = 5,87$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J = 8,31$  Hz, 2 H), 8,07 (d,  $J = 8,31$  Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,04 (t,  $J = 6,85$  Hz, 2 H), 3,24 – 3,29 (m, 2 H), 1,95 – 2,02 (m, 2 H).

**Ejemplo 41: N-(4-(dimetil-amino)-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



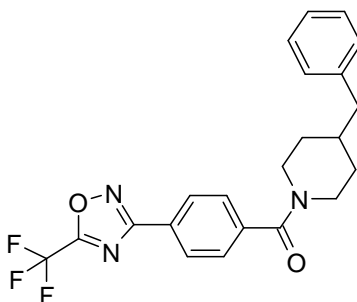
$R_{tMS1} = 1,67$  minutos, ESIMS  $[M+H]^+ = 377$ , polvo gris oscuro.

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) –  $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,23 (s, 1 H) 8,21 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2 H), 8,17 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2 H), 7,60 (d,  $J = 9,54$  Hz, 2 H), 6,75 (d,  $J = 9,05$  Hz, 2 H), 2,89 (s, 6 H).

**Ejemplo 42:(4-fenil-piperazin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona**

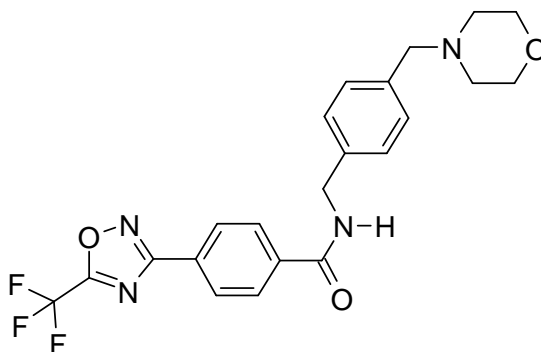
Rt<sub>MS1</sub> = 2,44 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 403, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,16 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,64 – 7,75 (m, 2 H), 7,24 (dd, J = 8,68, 7,21 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 7,82 Hz, 2 H), 6,82 (t, J = 7,34 Hz, 1 H), 3,80 (br. s., 2 H) 3,49 (br. s., 2 H), 3,06 – 3,29 (m, 4 H).

**Ejemplo 43:(4-bencil-piperidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona**

Rt<sub>MS1</sub> = 3,03 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 416, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,12 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,28 (t, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,17 – 7,19 (m, 3 H), 4,47 (m, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,53 – 2,55 (m, 2 H), 1,81 (m, 1 H), 1,06 – 1,74 (m, 4 H).

**Ejemplo 44:N-(4-(morfolino-metil)-bencil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

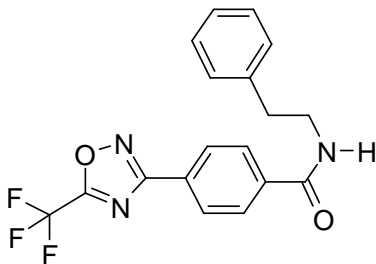
Rt<sub>MS1</sub> = 1,59 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 447, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,27 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 8,56 Hz, 2 H),



8,11 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,28 (m, 4 H), 4,49 (d, J = 5,87 Hz, 2 H), 3,53 – 3,58 (m, 4 H), 3,43 (s, 2 H), 2,33 (m, 4 H).

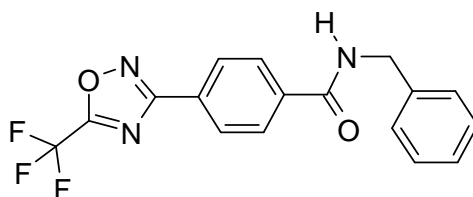
**Ejemplo 45: N-fenil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,60 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 362, polvo blanco.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,82 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,04 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,18 – 7,34 (m, 5 H), 3,48 – 3,55 (m, 2 H) 2,87 (t, J = 7,46 Hz, 2 H).

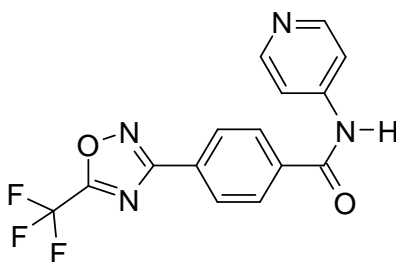
**Ejemplo 46: N-bencil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,52 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 348, polvo blanco.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,30 (t, J = 5,75 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 4,40 Hz, 4 H), 7,25 (m, 1 H), 4,51 (d, J = 5,87 Hz, 2 H).

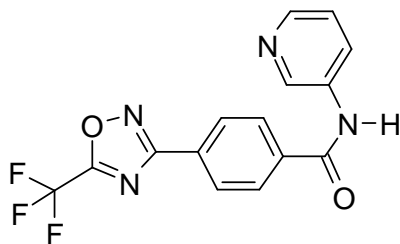
**Ejemplo 47: N-(piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,57 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 335, polvo blanco.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,83 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 6,36 Hz, 2 H), 8,26 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 8,19 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,79 – 7,82 (d, J = 6,36 Hz, 2 H).

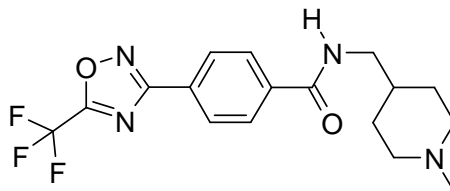
**Ejemplo 48: N-(piridin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,53 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 335, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,70 (s, 1 H), 8,95 (m, 1 H), 8,35 (dd, J = 4,65 Hz, 1,47 Hz, 1 H), 8,19 – 8,27 (m, 5 H), 7,43 (dd, J = 8,56, 4,89 Hz, 1 H).

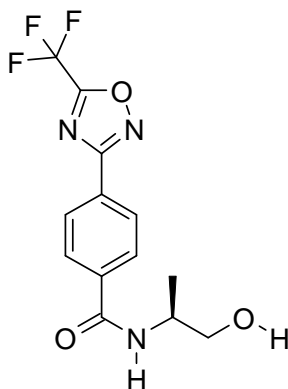
5 **Ejemplo 49: N-((1-metil-piperidin-4-il)-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,43 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 369, polvo blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo (DMSO) – d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,71 (t, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,06 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 3,17 (dd, J = 6,36 Hz, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,80 (t, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,47 – 1,56 (m, 1 H), 1,13 – 1,24 (m, 2 H).

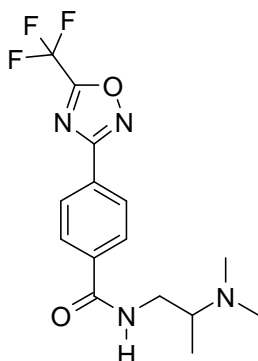
**Ejemplo 50: (S)-N-(1-hidroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,77 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 316,2, polvo blanco.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,36 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,15 – 8,17 (m, 2 H), 8,04 – 8,10 (m, 2 H), 4,76 (t, J = 5,75 Hz, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,34 – 3,53 (m, 2 H), 1,15 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

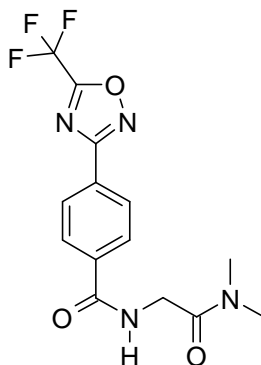
**Ejemplo 51: N-(2-(dimetil-amino)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,41 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 343, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,54 (t, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,13 - 8,20 (m, 2 H), 8,04 - 8,06 (m, J = 8,60 Hz, 2 H), 3,15 - 3,41 (m, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,20 (s, 6 H), 0,92 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

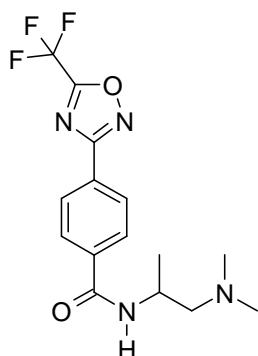
5 **Ejemplo 52:N-(2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,78 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 343, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,79 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 8,15 - 8,24 (m, 2 H) 8,07 - 8,14 (m, 2 H), 4,14 (d, J = 5,87 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H).

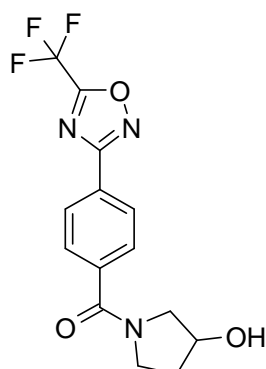
10 **Ejemplo 53:N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,43 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 343, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,40 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,14 - 8,19 (m, 2 H), 8,03 - 8,10 (m, 2 H), 4,09 - 4,27 (m, 1 H), 2,18 - 2,44 (m, 2 H), 2,17 (s, 6 H), 1,15 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

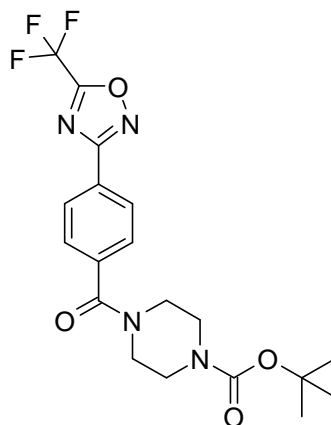
15 **Ejemplo 54:(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,67 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 328, resina incolora.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,13 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,75 (dd, J = 8,56, 4,40 Hz, 2 H), 4,98 + 5,06 (2d, J = 3,67 Hz, 1 H, rota), 4,18 - 4,42 (m, 1 H), 3,50 - 3,67 (m, 2,5 H, rota), 3,40 (m, 1 H), 3,19 (m, 0,5 H, rota), 1,72 -2,04 (m, 2 H).

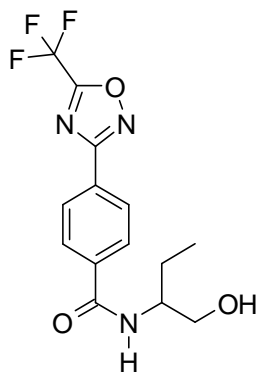
**Ejemplo 55: 4-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,58 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 427,1, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,14 (d, J = 8,60 Hz, 2 H), 7,66 (m, J = 8,60 Hz, 2 H), 3,34 - 3,72 (m, 8 H), 1,41 (s, 9 H).

**Ejemplo 56: N-(1-hidroxi-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

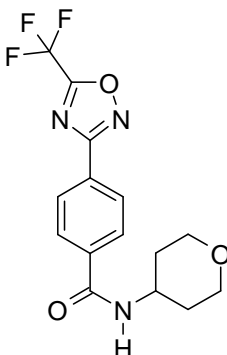


Rt<sub>MS1</sub> = 1,19 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 330,3, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,27 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 2 H), 8,06 - 8,11 (m, 2 H), 4,71 (t, J =

5,87 Hz, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,37 - 3,53 (m, 2 H), 1,40 - 1,74 (m, 2 H), 0,89 (t, J = 7,34 Hz, 3 H).

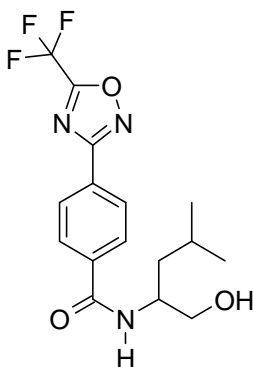
**Ejemplo 57: N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,02 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 342,3, polvo blanco.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,57 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,13 - 8,21 (m, 2 H), 8,04 - 8,11 (m, 2 H), 3,96 - 4,11 (m, 1 H), 3,84 - 3,94 (m, 2 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 1,73 - 1,87 (m, 2 H), 1,52 - 1,69 (m, 2 H).

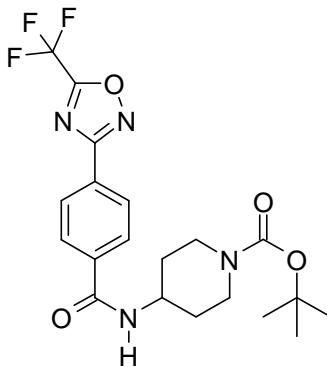
**Ejemplo 58: N-(1-hidroxi-4-metil-pentan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,26 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 358,3, polvo blanco.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,26 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 8,12 - 8,19 (m, 2 H), 8,04 - 8,11 (m, 2 H), 4,71 (t, J = 5,75 Hz, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 3,35 - 3,48 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,34 - 1,53 (m, 2 H), 0,90 (t, J = 6,72 Hz, 6 H).

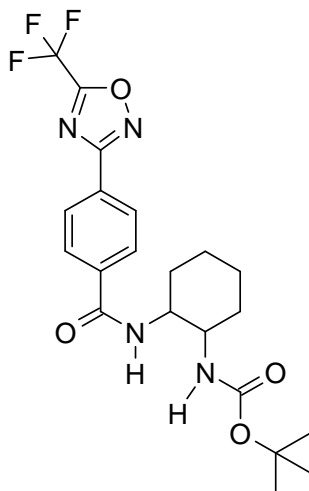
**Ejemplo 59: Terbutil-éster del ácido 4-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil-amino]-piperidin-1-carboxílico**



- 15 Rt<sub>MS1</sub> = 2,62 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 441,3, polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,54 (d,  $J = 7,83$  Hz, 1 H), 8,13 - 8,20 (m, 2 H), 8,02 - 8,11 (m, 2 H), 3,87 - 4,10 (m, 3 H), 2,73 - 2,98 (m, 2 H), 1,75 - 1,87 (m, 2 H), 1,36 - 1,50 (m, 11 H).

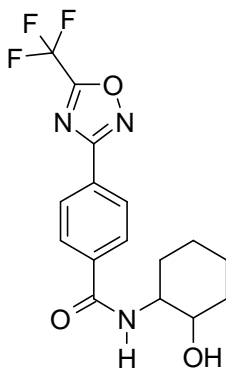
**Ejemplo 60:** (2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-ciclohexil)-carbamato de terbutilo



5  $R_{tMS1} = 2,78$  minutos, ESIMS  $[M+H]^+ = 455,3$ , polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,34 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1 H), 8,10 - 8,15 (m, 2 H), 7,99 - 8,06 (m, 2 H), 6,74 (d,  $J = 9,05$  Hz, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 3,40 (m, 1H), 1,74 - 1,87 (m, 2 H), 1,64 - 1,74 (m, 2H), 1,17 - 1,46 (m, 13 H).

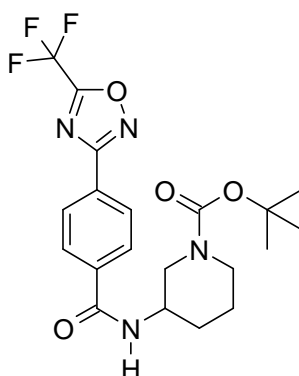
**Ejemplo 61:** N-(2-hidroxi-ciclohexil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida



10  $R_{tMS1} = 2,13$  minutos, ESIMS  $[M+H]^+ = 356,3$ , polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,13 - 8,20 (m, 2 H), 8,06 - 8,12 (m, 3 H), 4,70 (d,  $J = 3,67$  Hz, 1 H), 3,83 - 3,92 (m, 2 H), 1,25 - 1,85 (m, 8 H).

**Ejemplo 62:** 3-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

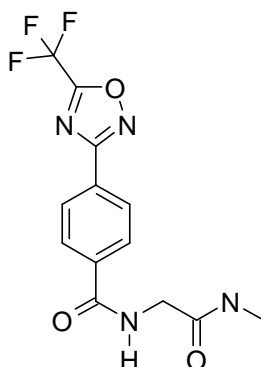


Rt<sub>MS1</sub> = 2,66 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 441,3, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,52 (d, J = 7,09 Hz, 1 H), 8,14 - 8,20 (m, 2 H), 8,03 - 8,11 (m, 2 H), 3,57 - 4,12 (m, 3,7 H, rota), 2,75 - 3,08 (m, 1,7 H, rota), 1,91 (m, 1 H), 1,73 (m, 1 H), 1,56 (m, 1 H), 1,46 (m, 1 H), 1,38 (br. s., 9 H).

5

**Ejemplo 63: N-(2-(metil-amino)-2-oxo-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

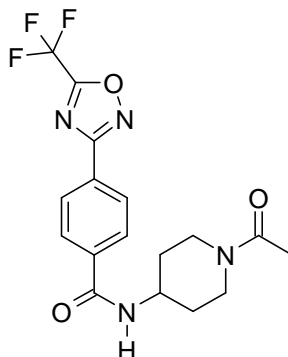


Rt<sub>MS1</sub> = 1,63 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 329,2, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,99 (t, J = 5,75 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,88 (m, 1 H), 3,86 (d, J = 6,11 Hz, 2 H), 2,61 (d, J = 4,65 Hz, 3 H).

10

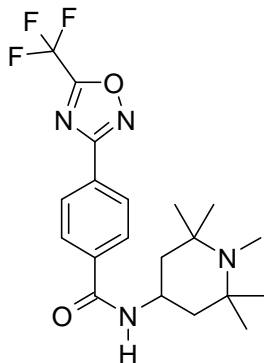
**Ejemplo 64: N-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,86 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 383,2, polvo blanco.

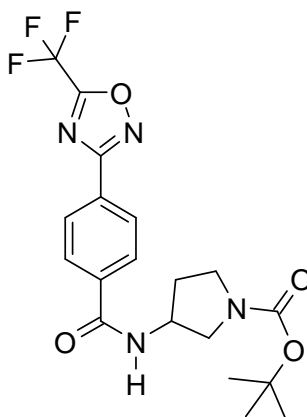
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,55 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 8,16 - 8,18 (m, 2 H), 8,06 - 8,08 (m, J = 8,56 Hz, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,77 - 1,95 (m, 2 H), 1,32 - 1,57 (m, 2 H).

15

**Ejemplo 65: N-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

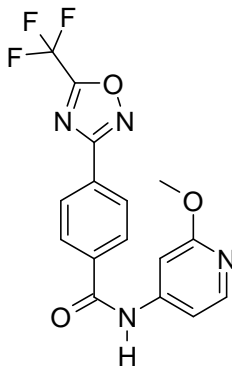
Rt<sub>MS1</sub> = 1,59 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 411,3, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,44 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 2 H), 8,03 - 8,09 (m, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,71 (m, 2 H), 1,40 - 1,50 (m, 2 H), 1,10 (s, 6 H), 1,05 (s, 6 H).

**Ejemplo 66: 3-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo**

Rt<sub>MS1</sub> = 2,53 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 427,3, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,80 (d, J = 6,60 Hz, 1 H), 8,14 - 8,21 (m, 2 H), 8,04 - 8,11 (m, 2 H), 4,45 (m, 1H), 3,16 - 3,64 (m, 4 H), 1,85 - 2,19 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

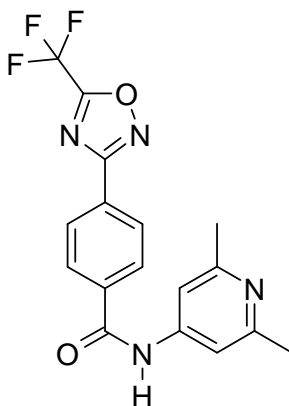
**Ejemplo 67: N-(2-metoxi-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

Rt<sub>MS1</sub> = 1,79 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 365,2, polvo blanco.



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,76 (s, 1 H), 8,22 -8,27 (m, 2 H), 8,15 - 8,21 (m, 2 H), 8,11 (d, J = 5,87 Hz, 1 H), 7,37 (m, J = 5,60 Hz, 1 H), 7,34 (m, J = 1,20 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H).

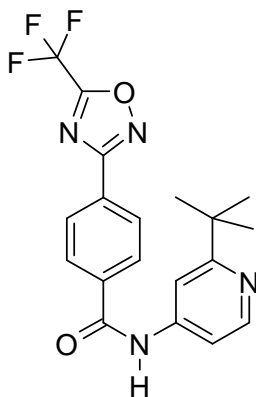
**Ejemplo 68:** N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida



5  $R_{tMS1}$  = 1,67 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 363,2, polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,63 (s, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,15 - 8,20 (m, 2 H), 7,49 (s, 2 H), 2,42 (s, 6 H).

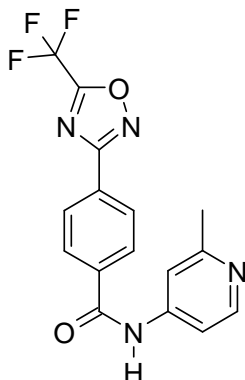
**Ejemplo 69:** N-(2-(terbutil)-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida



10  $R_{tMS1}$  = 1,89 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 391,2, polvo blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,73 (br. s., 1 H), 8,46 (d, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,23 - 8,28 (m, 2 H), 8,17 - 8,22 (m, 2 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H), 7,65 - 7,76 (m, 1 H), 1,33 (s, 12 H).

**Ejemplo 70:** N-(2-metil-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida

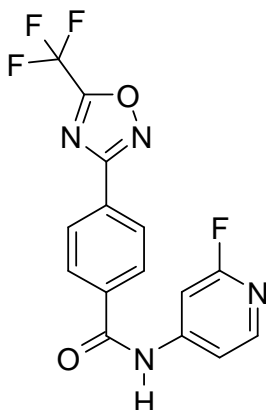


Al compuesto 12b, ácido 4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico, (40 miligramos, 0,155 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (516 microlitros), se le agregaron TFFH (82 miligramos, 0,310 milimoles), 2-metil-piridin-4-amina (33,5 mili-gramos, 0,310 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (81 microlitros, 0,465 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / MeCN ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación. El material resultante se disolvió en una mezcla de ACN/MeOH. Se cargaron en un cartucho PL-HCO3 MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyeron con acetonitrilo (ACN) (3 mililitros). El eluato se diluyó con agua (10 mililitros), y se secó por congelación para proporcionar el compuesto final.

Rt<sub>MS1</sub> = 1,61 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 349,2, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,72 (s, 1 H), 8,37 (m, 1 H), 8,22 - 8,28 (m, 2 H), 8,16 - 8,21 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H).

#### Ejemplo 71: N-(2-fluoro-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida



La N-(2-fluoro-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida se preparó empleando un proceso análogo al que se empleó en el Ejemplo 70.

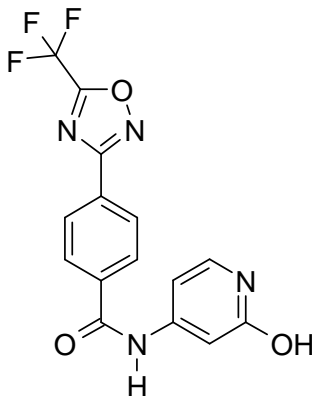
Rt<sub>MS1</sub> = 2,46 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 353,2, polvo blanco.

#### Ejemplos 72 a 75: Método general de la formación de enlace de amida con TFFH

Al compuesto 12b, ácido 4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico (30 miligramos, 0,116 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (387 microlitros), se le agregaron TFFH (61,4 miligramos, 0,232 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (60,9 microlitros, 0,349 milimoles). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregarse la amino-piridina apropiada (0,232 milimoles), y la reacción se agitó a 70°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / MeCN ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación. Debido a su volatilidad (moderada) los

compuestos se probaron en la Prueba 1 como las sales de ácido trifluoro-acético (TFA).

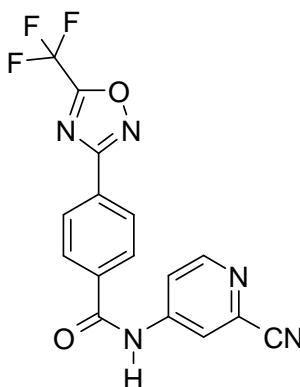
**Ejemplo 72: N-(2-hidroxi-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,79 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 351,2, polvo blanco.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) δ ppm: 11,35 (br. s., 1 H), 10,53 (s, 1 H), 8,23 -8,25 (m, 2 H), 8,12 - 8,14 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 7,09 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 7,21, 1,83 Hz, 1 H).

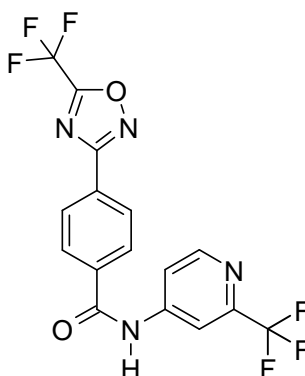
**Ejemplo 73: N-(2-ciano-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



- 10 Rt<sub>MS1</sub> = 1,89 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 360,2, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) δ ppm: 11,17 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,28 (m, 2 H), 8,21 (m, 2 H), 8,06 (dd, J = 5,62, 1,96 Hz, 1 H).

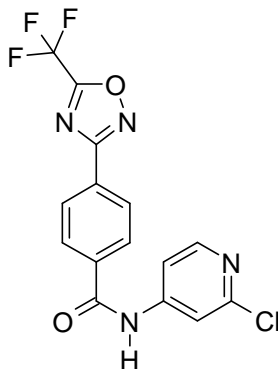
**Ejemplo 74: 4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 2,72 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 403,2, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) δ ppm: 11,15 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 5,38 Hz, 1 H), 8,20 - 8,34 (m, 6 H), 8,08 (d, J = 5,38 Hz, 1 H).

5 **Ejemplo 75: N-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



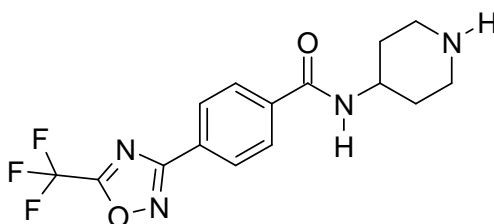
Rt<sub>MS1</sub> = 2,53 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 369,1, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) δ ppm: 11,02 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,27 (m, 2 H), 8,20 (m, 2 H), 7,98 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 5,62, 1,71 Hz, 1 H).

10 **Ejemplos 76 a 80: Método general para la disociación del grupo protector de Boc**

Los Ejemplos 76 a 80 se hicieron empleando el método general descrito en el Ejemplo 12, excepto que los productos protegidos por Boc se disolvieron en dicloro-metano (DCM) (0,2 molar), y se les agregó ácido trifluoro-acético (TFA). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, antes de condensar el solvente al vacío. La mezcla de reacción se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / MeCN ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación. El material resultante se disolvió en una mezcla de ACN/MeOH. Se cargaron en un cartucho PL-HCO<sub>3</sub> MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyeron con acetonitrilo (ACN) (3 mililitros). El eluato se diluyó con agua (10 mililitros), y se secó por congelación, para proporcionar el compuesto final.

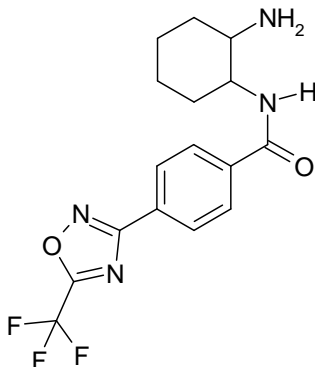
20 **Ejemplo 76: N-(piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,40 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 341,3, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,50 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 2 H), 8,04 - 8,10 (m, 2 H), 3,85 (m, 1 H), 2,92 - 3,00 (m, 2 H), 2,52 - 2,57 (m, 2 H), 1,71 - 1,79 (m, 2 H), 1,37 - 1,50 (m, 2 H).

**Ejemplo 77: N-(2-amino-ciclohexil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

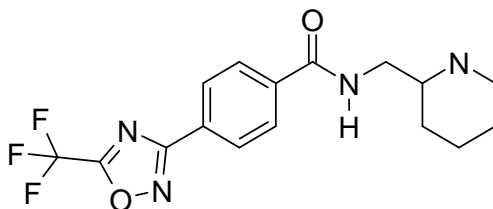


5

Rt<sub>MS1</sub> = 1,52 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 355,3, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,39 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 8,15 - 8,17 (m, 2 H), 8,08 - 8,10 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 1,63-1,88 (m, 5,5 H, rota), 1,09-1,29 (m, 4,5 H, rota).

**Ejemplo 78: N-(piperidin-2-il-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

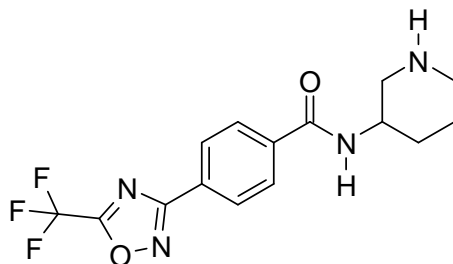


10

Rt<sub>MS1</sub> = 1,44 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 355,3, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,63 (t, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,15 - 8,17 (m, 2 H), 8,06 - 8,08 (m, 2 H), 3,12 - 3,29 (m, 2 H), 2,93 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 1,74 (m, 1 H), 1,61 (m, 1 H), 1,48 (m, 1 H), 1,18 - 1,36 (m, 2 H), 1,00 (m, 1 H).

**Ejemplo 79: N-(piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

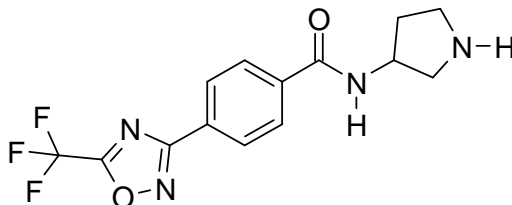


Rt<sub>MS1</sub> = 1,42 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 341,6, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,38 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,10 - 8,20 (m, 2 H), 8,02 - 8,10 (m, 2 H), 3,83 (m, 1

H), 2,97 (d, J = 15,16 Hz, 1 H), 2,80 (d, J = 12,23 Hz, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,33 – 2,44 (m, 2 H) 1,88 (m, 1 H) 1,65 (m, 1 H) 1,31 -1,49 (m, 2 H).

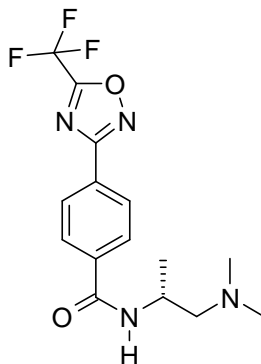
**Ejemplo 80: N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



5  $R_{tMS1}$  = 1,37 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 327,3, polvo blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,57 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 8,12 - 8,21 (m, 2 H), 8,02 - 8,12 (m, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 2,84 - 3,06 (m, 2 H), 2,61 - 2,82 (m, 2 H), 2,54 (m, 1H), 1,63 - 2,01 (m, 2 H).

**Ejemplo 81: (R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



10 A una solución del compuesto 12b, ácido 4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico (120 miligramos, 0,465 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1549 microlitros), se le agregaron COMU (268,0 miligramos, 0,604 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (243 microlitros), a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó el intermediario 81d (90 miligramos, 0,511 milimoles), y la solución se agitó a 50°C durante 1,5 horas. El solvente volátil se removió, el producto crudo se disolvió en metanol (MeOH) y se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por congelación. El material resultante se disolvió en una mezcla de ACN/MeOH, se cargó sobre un cartucho PL-HCO<sub>3</sub> MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyó con acetonitrilo (ACN) (3 mili-litros). El eluato se diluyó con agua (10 mililitros), y se secó por congelación para proporcionar el producto 81 (58,4 miligramos, 0,169 milimoles, 36,3 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco.

$R_{tMS1}$  = 3,03 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 343,2, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,38 (m, 1 H), 8,16-8,20 (m, 2 H), 8,01 – 8,07 (m, 2 H), 4,16 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,17 – 2,30 (m, 7 H), 1,15 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

25 La amina quiral utilizada en la síntesis de la (R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida se preparó como sigue. Los primeros dos pasos se llevaron a cabo como se describe en Chirality (2003), Volumen 15(9), 777-782.

Intermediario 81a: Ácido (R)-2-terbutoxi-carbonil-amino-propiónico

30 A una suspensión de la D-alanina (1 g, 11,22 milimoles) en agua (5,6 mililitros)/MeOH (2,80 mililitros) (2:1) se le agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,55 gramos, 11,22 milimoles), a 0-5°C, seguido por una solución de Boc<sub>2</sub>O (2,61 mililitros, 11,22 milimoles) en metanol (MeOH) (2,80 mililitros) durante 5 minutos. La suspensión resultante se agitó durante 23 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se acidificó hasta un pH = 3 con una solución acuosa de ácido cítrico. La solución blanca nebulosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces). Las

capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y el solvente se removió para proporcionar 1,78 gramos (9,43 milimoles) del ácido (R)-2-terbutoxi-carbonil-amino-propiónico.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 12,14 -12,63 (m, 1 H), 6,97 - 7,19 (m, 1 H), 3,76 - 4,00 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,22 (d, J = 7,09 Hz, 3 H).

#### 5 Intermediario 81b: Terbutil-éster del ácido ((R)-1-dimetil-carbamoil-etil)-carbámico

A una solución del ácido (R)-2-terbutoxi-carbonil-amino-propiónico (1,78 gramos, 9,43 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (7,85 mililitros), se le agregó en porciones DCC (2,14 gramos, 10,37 milimoles), y se enfrió en un baño de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó dimetil-amina (2 M en tetrahidrofurano (THF)) (6,13 mililitros, 12,25 milimoles). La solución resultante se agitó durante la noche (18 horas) hasta que se terminó la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. Entonces el filtrado se evaporó. El solvente se removió, para proporcionar (1,71 gramos, 7,12 milimoles, 76 por ciento de rendimiento, pureza del 90 por ciento) el terbutil-éster del ácido ((R)-1-dimetil-carbamoil-etil)-carbámico como un aceite color amarillo. El producto se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 6,84 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 1,12 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

#### Intermediario 81c: Terbutil-éster del ácido ((R)-2-dimetil-amino-1-metil-etil)-carbámico

La reducción se llevó a cabo de acuerdo con Chem. Eur. J. (2008), 14(17), 51116-51119. A una solución de hidruro de litio y aluminio enfriada con hielo (en  $\text{Et}_2\text{O}$ ) (21,35 mililitros, 21,35 mili-moles) se le agregó por goteo una solución del terbutil-éster del ácido ((R)-1-dimetil-carbamoil-etil)-carbámico (1,7105 gramos, 7,12 milimoles) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (2-3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  hasta que desapareció el material de partida. La mezcla de reacción se apagó cuidadosamente mediante la adición en secuencia de agua (1,2 mililitros), NaOH al 15 por ciento (peso/peso) (1,2 mililitros), y agua (3,6 mililitros). Entonces se agregó EtOAc, y los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc. El filtrado se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se evaporó. Entonces el producto crudo se disolvió en dicloro-metano (DCM), se filtró, y se evaporó, para dar 1,4543 gramos (6,47 milimoles, 91 por ciento de rendimiento) del terbutil-éster del ácido ((R)-2-dimetil-amino-1-metil-etil)-carbámico como un aceite amarillento. El producto crudo se utilizó sin mayor purificación y caracterización.

#### Intermediario 81d: (R)-N,N-dimetil-propan-1,2-diamina

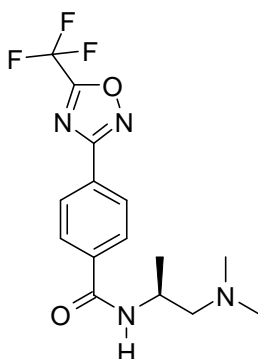
Una solución del terbutil-éster del ácido ((R)-2-dimetil-amino-1-metil-etil)-carbámico (1,42 gramos, 6,30 milimoles) en HCl (4 M en dioxano) (15,74 mililitros, 63,0 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y se formó un precipitado blanco. El sólido blanco se filtró y se suspendió en EtOAc. La solución blanca nebulosa se filtró y se secó para dar la (R)-N,N-dimetil-propan-1,2-diamina (777,1 miligramos, 4,39 milimoles, 69,8 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 10,65 -11,23 (m, 1 H), 8,63 (br. s., 3 H), 3,77 (br. s., 1 H), 3,41 (dd, J = 13,69, 7,58 Hz, 1 H), 3,25 (dd, J = 13,69, 3,67 Hz, 1 H), 2,83 (br. s., 6 H), 1,33 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

#### 35 **Ejemplos 82 a 87: Método general de la formación de enlace de amida con cloruro de oxalilo**

Una solución del compuesto 12b, ácido 4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico (80 miligramos, 0,310 milimoles), cloruro de oxalilo (81 microlitros, 0,930 milimoles), y catalizador de dimetil-formamida (DMF) (de 2 a 3 gotas) en dicloro-metano (DCM) seco (1 mililitro), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , entonces se agregó lentamente una solución de la amina apropiada (0,372 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (173 microlitros, 0,992 milimoles) en dicloro-metano (DCM) seco (1 mililitro), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 a 10 minutos a  $0^\circ\text{C}$ . La solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo un alto vacío, y se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación. El material resultante se disolvió en una mezcla de ACN/MeOH, entonces se cargó en un cartucho PL-HCO3 MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyó con acetonitrilo (ACN) (3 mililitros). El eluato se diluyó con agua (10 mililitros), y se secó por congelación para proporcionar el compuesto final.

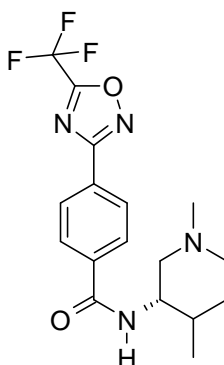
#### **Ejemplo 82: (S)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 3,03 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 343,2, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,38 (m, 1 H), 8,12-8,20 (m, 2 H), 8,00 – 8,11 (m, 2 H), 4,16 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,17 – 2,30 (m, 7 H), 1,15 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

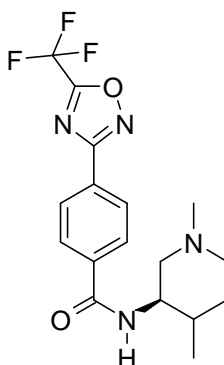
5 **Ejemplo 83:(S)-N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 3,53 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 371,2, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,23 (m, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 2 H), 8,02 - 8,09 (m, 2H), 4,02 (m, 1 H), 2,29 (m, 1 H), 2,16 (s, 6 H), 1,84 (m, 1 H), 0,91 (t, J = 7,09 Hz, 6 H).

10 **Ejemplo 84:(R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

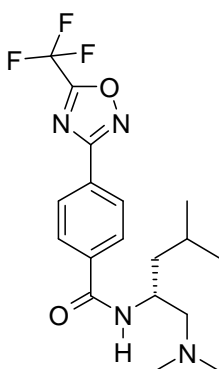


Rt<sub>MS1</sub> = 3,53 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 371,2, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,24 (m, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 2 H), 8,02 - 8,10 (m, 2H), 4,03 (m, 1 H), 2,45 (m, 1H), 2,28 (m, 1 H), 2,16 (s, 6 H), 1,84 (m, 1 H), 0,91 (t, J = 7,09 Hz, 6 H).

15 **Ejemplo 85:(R)-N-(1-(dimetil-amino)-4-metil-pentan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

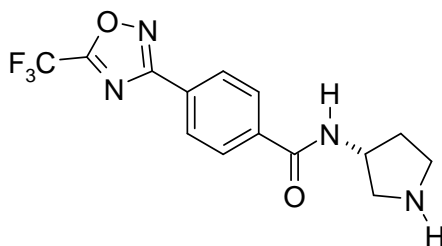




Rt<sub>MS1</sub> = 3,85 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 385,2, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,30 (m, 1 H), 8,13 - 8,20 (m, 2 H), 8,00 - 8,09 (m, 2 H), 4,22 (m, 1 H), 2,34 (m, 1H), 2,22 (m, 1 H), 2,16 (s, 6 H), 1,33 -1,50 (m, 2 H) 1,57 -1,68 (m, 1 H), 0,90 (d, J = 6,60 Hz, 6 H).

5 **Ejemplo 86:(R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

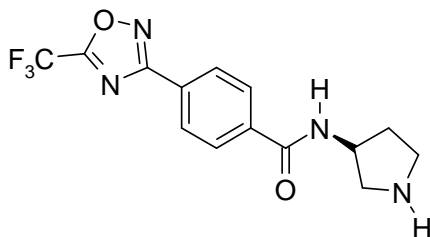


Rt<sub>MS1</sub> = 1,41 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 327,3, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,15 - 8,17 (m, 2 H), 8,06 - 8,08 (m, 2 H), 4,45 (m, 0,2 H, rota), 4,34 (m, 0,8 H, rota), 3,4 - 3,7 (m, 1,2 H, rota), 2,91 - 3,00 (m, 1,2 H, rota), 2,69 - 2,78 (m, 1,6 H), 2,0 (m, 1,4 H), 1,66 - 1,72 (m, 0,6 H, rota).

10

**Ejemplo 87:(S)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

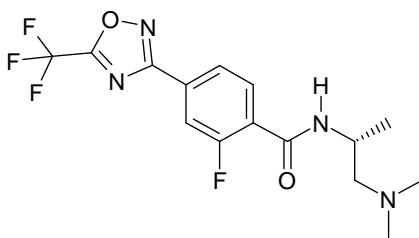


Rt<sub>MS1</sub> = 1,41 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 327,3, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm: 8,24 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,04 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 4,50 - 4,58 (m, 1 H), 3,26 - 3,31 (m, 1 H), 3,15 - 3,24 (m, 1 H), 3,02 - 3,10 (m, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H), 2,19 -2,33 (m, 1 H), 1,84 -2,00 (m, 1 H).

15

**Ejemplo 88:(R)-N-(1-(dimetil-amino)propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



A una solución del Intermediario 88b (80 miligramos, 0,29 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (966 microlitros), se le agregaron COMU (167 miligramos, 0,377 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (101 microlitros), a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó el intermediario 81d (55,8 mili-gramos, 0,319 milimoles), y la solución se agitó a 50°C durante 1,5 horas. El solvente volátil se removió, el producto crudo se disolvió en metanol (MeOH) y se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por congelación. El material resultante se disolvió en una mezcla de ACN/MeOH, se cargó sobre un cartucho PL-HCO<sub>3</sub> MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyó con acetonitrilo (ACN) (3 mililitros). El eluato se diluyó con agua (10 mililitros), y se secó por congelación para proporcionar el producto 88 (72,8 miligramos, 0,198 milimoles, 68,3 por ciento de rendimiento), como un aceite amarillo.

Rt<sub>MS1</sub> = 3,09 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 361,2, aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,44 (d, J = 5,14 Hz, 1 H), 7,91 - 8,06 (m, 2 H), 7,86 (t, J = 7,34 Hz, 1 H), 4,27 (br. s., 1 H), 3,57 (s, 6 H), 3,32 (s, 2 H), 1,18 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

El ácido 2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoico utilizado en la reacción de acoplamiento con COMU se preparó como sigue.

#### Intermediario 88a: Ácido 2-fluoro-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-benzoico

A una solución del ácido 4-ciano-2-fluoro-benzoico (1 gramo, 6,06 milimoles) en EtOH (10,09 mililitros), se le agregaron NH<sub>2</sub>OH.HCl (0,884 gramos, 12,72 milimoles) previamente disuelto en agua (5 mililitros), y una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,339 gramos, 9,69 milimoles) en agua (15 mililitros). Entonces se agregó la 8-hidroxiquinona (0,011 gramos, 0,079 milimoles). La solución resultante se agitó a reflujo durante 4 horas. El EtOH se evaporó a partir de la mezcla de reacción, entonces se acidificó a un pH de 3 con una solución acuosa de HCl (2 N). El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó, para proporcionar el ácido 2-fluoro-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-benzoico (786,3 miligramos, 3,89 milimoles, 64,2 por ciento de rendimiento) como un sólido amarillento. El producto crudo se utilizó sin mayor purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 13,21 (m, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 7,85 (t, J = 7,95 Hz, 1 H), 7,44 - 7,69 (m, 2 H), 5,99 (br. s., 2 H).

#### Intermediario 88b: Ácido 2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoico

A una suspensión del ácido 2-fluoro-4-(N-hidroxi-carbamimidoil)-benzoico (786,3 miligramos, 3,89 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (13 mililitros), se le agregó por goteo TFAA (0,824 mililitros, 5,83 milimoles) durante 30 minutos. La solución se agitó durante 4 horas. Después de la evaporación, el producto crudo se lavó con EtOAc, y se filtró sobre un embudo de sinterización de vidrio. Después de secarse, se obtuvo el ácido 2-fluoro-4-(5-(tri-fluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoico (1,044 gramos, 3,71 mili-moles, 95 por ciento de rendimiento) como un sólido verdoso.

Rt<sub>MS1</sub> = 2,30 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 250,1, sólido verdoso.

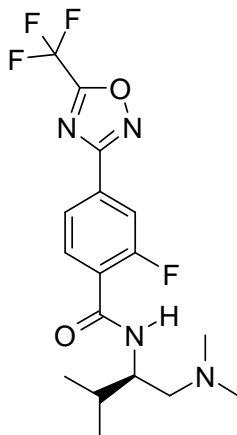
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 13,66 (m, 1 H), 8,11 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,00 Hz, 1H).

#### **Ejemplos 89 a 95: Método general para el acoplamiento con COMU**

A una suspensión del ácido 2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoico (1 equivalente), y COMU (1 equivalente) en dicloro-metano (DCM), se le agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (1 equivalente). La solución roja se agitó a temperatura ambiente, y entonces se agregó la amina apropiada (1 equivalente) previamente disuelta en dicloro-metano (DCM) + di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (1 equivalente). La solución resultante se agitó a 50°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo un alto vacío, y se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se

secaron por congelación. El material resultante se disolvió en dioxano, se cargó sobre un cartucho PL-HCO3 MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyó con dioxano (3 mililitros). El eluato se diluyó con agua (3 mililitros), y se secó por congelación para proporcionar el compuesto final.

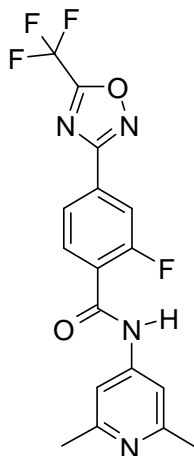
5 **Ejemplo 89: (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 3,57 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 389,2, aceite amarillo.

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,43 (d,  $J$  = 9,05 Hz, 1 H), 7,89 - 8,13 (m, 3 H), 4,25 (m, 1 H), 3,26 - 3,34 (m, 2 H), 2,75 - 2,94 (m, 6 H), 1,85 (m, 1 H), 0,96 (t,  $J$  = 7,34 Hz, 6 H).

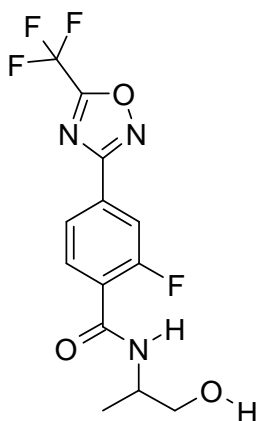
10 **Ejemplo 90: N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 3,58 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 381,1, aceite amarillento.

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,83 (s, 1 H), 7,97 - 8,12 (m, 2 H), 7,92 (t,  $J$  = 7,46 Hz, 1 H), 7,38 (s, 2 H), 2,41 (s, 6 H).

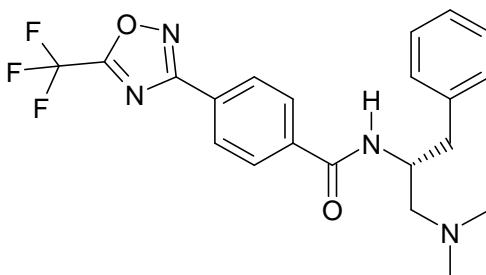
15 **Ejemplo 91: 2-fluoro-N-(1-hidroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 3,98 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 334,1, sólido color rosado profundo.

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,28 (d,  $J$  = 8,07 Hz, 1 H), 7,86 - 8,03 (m, 2 H), 7,82 (t,  $J$  = 7,58 Hz, 1 H), 4,78 (t,  $J$  = 5,62 Hz, 1 H), 4,00 (ddd,  $J$  = 13,57, 6,72, 6,60 Hz, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 1,14 (d,  $J$  = 6,85 Hz, 3 H).

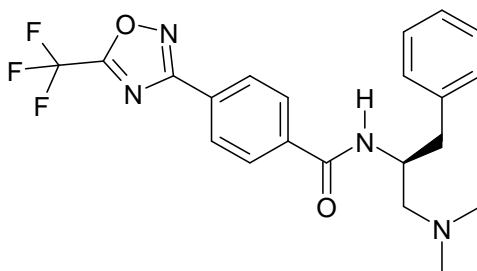
5 **Ejemplo 92:(R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 3,83 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 419,2, sólido blanco.

$^1H$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm: 8,13 - 8,29 (m, 2 H), 7,87 - 7,98 (m, 2 H), 7,14 - 7,29 (m, 5 H), 4,64 (m, 1 H), 2,69 - 3,04 (m, 4 H), 2,62 (s, 6H).

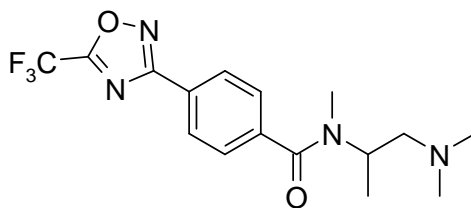
10 **Ejemplo 93:(S)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



$R_{tMS1}$  = 3,82 minutos, ESIMS  $[M+H]^+$  = 419,2, sólido amarillento.

$^1H$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm: 8,21 (m, 2 H), 7,92 (m, 2 H), 7,26 - 7,37 (m, 4 H), 7,21 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 2,96 - 3,15 (m, 2 H), 2,78 - 2,96 (m, 2 H), 2,62 (br. s., 6 H).

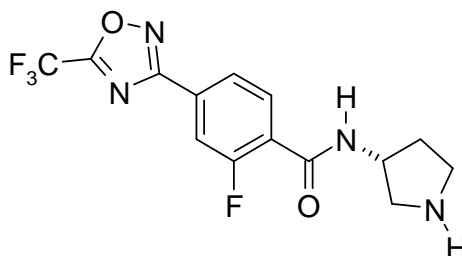
15 **Ejemplo 94:N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 3,56 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 357,2, sólido amarillento.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 373K) δ ppm: 8,07 – 8,09 (m, 2 H), 7,54 – 7,56 (m, 2 H), 4,40 (bs, 1H), 2,90 – 2,94 (m, 2H), 2,79 (s, 3 H), 2,15 (s, 6H), 1,15 (m, 3H).

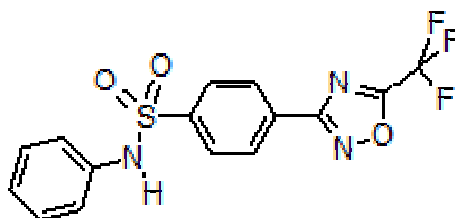
5 **Ejemplo 95:(R)-2-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencenamida**



Rt<sub>MS1</sub> = 1,39 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 345,3, sólido amarillento.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,24 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 10,76 Hz, 1 H), 7,07 (t, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 2,45 -2,55 (m, 3 H), 2,34 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,45 (m, 1 H), 1,07 (m, 1 H).

10 **Ejemplo 96:N-fenil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



La N-hidroxi-4-fenil-sulfamoil-benzamidina (175 miligramos, 0,571 milimoles) se disolvió en piridina (1902 microlitros). Se agregó TFAA (161 microlitros, 1,141 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua + HCl 0,1N. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1N y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la solución se concentró al vacío, para dar un sólido amarillo. El producto crudo se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua/MeCN ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación. La mezcla resultante se disolvió en una mezcla de dioxano/agua. Se cargaron en un cartucho PL-HCO<sub>3</sub> MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyeron con dioxano. El eluato se secó por congelación para proporcionar el compuesto final.

Rt<sub>UPLC</sub> = 1,17 minutos, ESIMS [M+H]<sup>-</sup> = 338, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,46 (s, 1H), 8,23 (m, J = 8,56 Hz, 2H), 7,96 (m, J =8,80 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 3H).

25 **Intermediario 96a:4-ciano-N-fenil-bencen-sulfonamida**

A una solución del cloruro de 4-ciano-bencen-1-sulfonilo (200 miligramos, 0,992 milimoles) en piridina

(4960 microlitros), se le agregó anilina (100 microlitros, 1,091 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua + HCl 0,1N. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1N y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la solución se concentró al vacío, para proporcionar la 4-ciano-N-fenil-bencen-sulfonamida; 198 miligramos (0,652 milimoles) de un aceite amarillo.

Rt<sub>UPLC</sub> = 0,92 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 259, aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 7,86 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,31 (s, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 7,07 (d, J = 9,54 Hz, 2 H).

#### Intermediario 96b: N-hidroxi-4-fenil-sulfamoil-benzamidina

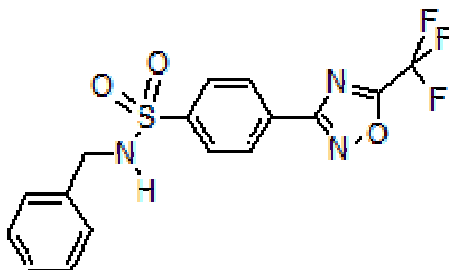
10 La 4-ciano-N-fenil-bencen-sulfonamida (cruda) (198 mili-gramos, 0,652 milimoles), bicarbonato de sodio (547 miligramos, 6,52 milimoles), y NH<sub>2</sub>OH.HCl (453 miligramos, 6,52 milimoles), se disolvieron en EtOH (2172 microlitros), y la solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase de agua se extrajo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y entonces se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del solvente, se obtuvieron 175 miligramos (0,571 milimoles) de un sólido blanco. El producto se utilizó sin purificación en el siguiente paso.

Rt<sub>UPLC</sub> = 0,67 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 292.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,30 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 7,80 (m, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,73 (m, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,22 (t, J = 7,83 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 7,82 Hz, 2 H), 7,02 (m, 1 H).

20 Los siguientes ejemplos 97 a 102 se hicieron empleando un método análogo a aquél descrito anteriormente para el Ejemplo 96.

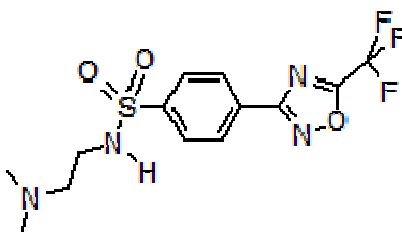
#### **Ejemplo 97: N-bencil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



Rt<sub>UPLC</sub> = 1,19 minutos, ESIMS [M+H]<sup>-</sup> = 382, sólido blanco.

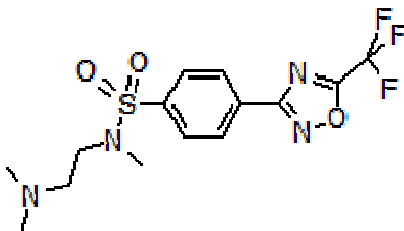
25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,42 (t, J = 6,36 Hz, 1 H), 8,24 (m, 2 H), 8,00 (m, 2 H), 7,26 (m, 5 H), 4,06 (d, J = 6,36 Hz, 2 H).

#### **Ejemplo 98: N-(2-(dimetil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



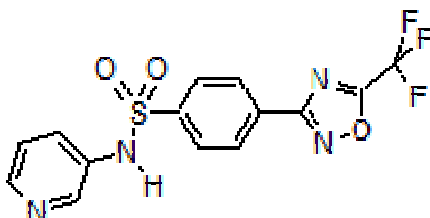
Rt<sub>UPLC</sub> = 0,71 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 365, sólido blanco.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) δ ppm: 9,57 (br. s., 1 H), 8,32 (m, 2 H), 8,25 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 3,15 (m, 4 H), 2,79 (s, 6 H).

**Ejemplo 99: N-(2-(dimetil-amino)-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**

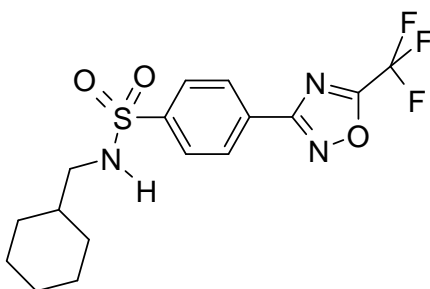
Rt<sub>UPLC</sub> = 0,75 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 379, aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9,50 (br. s., 1 H), 8,34 (m, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,08 (m, J = 8,56 Hz, 2 H), 3,34 (br. s., 4 H), 2,86 (s, 6 H), 2,76 (s, 3 H),

**Ejemplo 100: N-(piridin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**

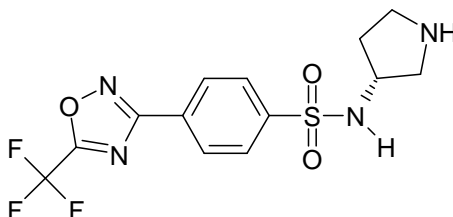
Rt<sub>UPLC</sub> = 0,99 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 371, sólido blanco

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,76 (s, 1 H), 8,24-8,28 (m, 4 H), 7,98 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 12,72 Hz, 1 H).

**Ejemplo 101: N-(ciclohexil-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**

Rt<sub>UPLC</sub> = 1,32 minutos, ESIMS [M+H]<sup>-</sup> = 388, sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,28 (m, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,01 (m, J = 8,80 Hz, 2 H), 2,63 (d, J = 6,85 Hz, 2 H), 1,58 – 1,64 (m, 5 H), 1,32 (br. s., 1 H), 1,07 -1,12 m, 2 H), 0,78 – 0,83 (m, 2 H).

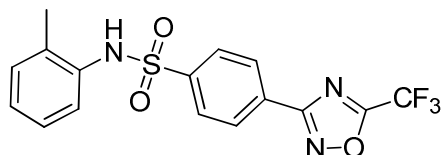
**Ejemplo 102: (R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**

La (R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida se sintetizó como el terbutil-éster del ácido (R)-3-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonil-amino]-pirrolidin-1-carboxílico, y el grupo protector de Boc se removió como sigue: 277 miligramos (0,612 milimoles) del producto de acoplamiento crudo se disolvieron en HCl en dioxano (1,531 microlitros, 6,12 milimoles), y se agitaron durante 12 horas. Se concentró hasta la sequedad para recibir un sólido color café. El producto crudo se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua/MeCN ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación. La mezcla resultante se disolvió en una mezcla de AcCN/agua. Se cargaron en un cartucho PL-HCO3 MP (de StratoSpheresMR SPE), y se eluyeron con acetonitrilo (ACN). El eluato se secó por congelación para proporcionar el compuesto final.

Rt<sub>UPLC</sub> = 1,19 minutos, ESIMS [M+H]<sup>+</sup> = 363, sólido blanco

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,29 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,03 – 8,07 (m, 2 H), 3,74 (m, 0,3, rota), 3,56 (m, 0,7 H, rota), 3,27 (m, 1,5 H, rota), 3,15 (m, 0,3 H, rota), 2,96 (m, 0,2 H, rota), 2,76 (s, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 2,38 (m, 0,8 H, rota), 2,33 (m, 0,2 H, rota), 1,90 (m, 0,3 H, rota), 1,73 (s, 1 H), 1,36 (m, 0,7 H, rota).

### 15 **Ejemplo 103: N-o-tolil-4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



A una solución de la N-hidroxi-4-o-tolil-sulfamoil-benzamidina (171 miligramos, 0,56 milimoles) en piridina (3 mililitros), se le agregó lentamente TFAA (0,79 mililitros, 5,6 milimoles) (fuerte reacción exotérmica!). La solución amarilla transparente se agitó y se calentó a 75°C durante 18 horas. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se agregaron agua y dicloro-metano (DCM), y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La capa acuosa se separó y se volvió a extraer dos veces con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El aceite color café resultante se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (ISCO CombiFlash Rf, 12 gramos de gel de sílice; A = dicloro-metano (DCM), B = etanol, A:B de 100:0 a 95:5), para dar la N-o-tolil-4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida (213 mili-gramos, 0,54 milimoles; 96 por ciento de rendimiento), como un sólido color beige.

Rt<sub>UPLC</sub> = 7,950 minutos, ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 382;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 8,17 - 8,32 (m, 2 H), 7,78 - 7,92 (m, 2 H), 7,03 - 7,23 (m, 3 H), 6,95 (m, 1 H), 1,99 (s, 3 H).

### 30 Intermediario 103a: 4-ciano-N-o-tolil-bencen-sulfonamida

Se agregó la O-toluidina (Fluka; 0,118 mililitros, 1,1 milimoles) a una solución transparente color amarillo claro de cloruro de 4-ciano-bencen-sulfonilo (ABCR GmbH & Co. KG; 202 miligramos, 1 milimol) en piridina (5 mililitros). La solución transparente color rojo-café resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 18 horas. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mililitros) y acetato de etilo (50 mililitros). Las capas líquidas se separaron, y la fracción acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo (25 mililitros). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 0,1 M y salmuera (50 mililitros de cada uno), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo un alto vacío, para dar la 4-ciano-N-o-tolil-bencen-sulfonamida (314 miligramos, 0,92 mili-moles, 92 por ciento de rendimiento), como un aceite color café pálido.

40 Rt<sub>UPLC</sub> = 0,96 minutos, ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 271;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,93 (br. s., 1 H), 7,95 - 8,15 (m, 2 H), 7,75 - 7,86 (m, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,03 - 7,24 (m, 2 H) 6,82 - 6,99 (m, 1H), 1,98 (s, 2 H).

### Intermediario 103b: N-hidroxi-4-o-tolil-sulfamoil-benzamidina

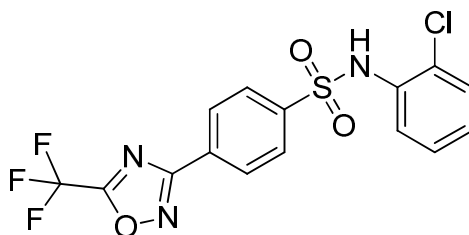


5 A una solución de la 4-ciano-N-o-tolil-bencen-sulfonamida (214 miligramos, 0,629 milimoles) en etanol (3 mililitros), se le agregaron clorhidrato de hidroxilamina (437 miligramos, 6,29 milimoles), y carbonato ácido de sodio (528 miligramos, 6,29 milimoles), y la suspensión resultante se agitó a 60°C durante 18 horas. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se filtró. El precipitado se lavó con etanol, y los eluyentes combinados se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se secó bajo un alto vacío (45°C, 3 horas), para dar la N-hidroxi-4-o-tolil-sulfamoil-benzamidina (345 miligramos, 0,56 milimoles, 89 por ciento de rendimiento crudo, pureza del 49,6 por ciento), como un sólido color beige.

Rt<sub>UPLC</sub> = 1,879 minutos, ESIMS [M+1]<sup>+</sup> = 306,1

10 Los siguientes Ejemplos 104 a 116 se hicieron empleando un método análogo a aquél descrito anteriormente para el Ejemplo 103.

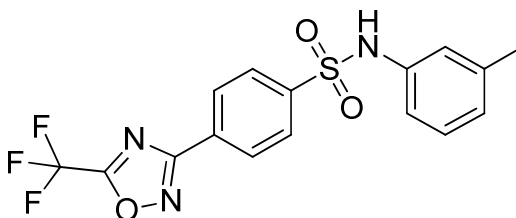
**Ejemplo 104: N-(2-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



Rt<sub>UPLC</sub> = 7,977 minutos; ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 402; sólido color beige;

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,32 (s, 1 H), 8,19 - 8,31 (m, 2 H), 7,91 (m, J = 8,53 Hz, 2 H), 7,41 (dd, J = 7,84, 1,44 Hz, 1 H), 7,17 - 7,36 (m, 3 H).

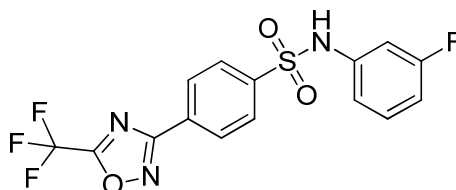
**Ejemplo 105: N-m-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



Rt<sub>UPLC</sub> = 7,983 minutos; ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 382; sólido color beige;

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,43 (s, 1 H), 8,24 - 8,22 (m, J = 8,16 Hz, 2 H), 7,98 - 7,96 (m, J = 8,28 Hz, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 6,71 - 6,98 (m, 3 H), 2,19 (s, 3H).

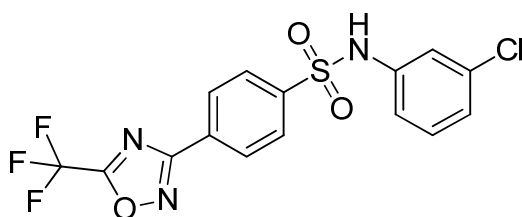
**Ejemplo 106: N-(3-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



Rt<sub>UPLC</sub> = 7,833 minutos; ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 386; sólido blanco;

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,80 (s, 1 H), 8,27 - 8,25 (m, J = 8,16 Hz, 2 H) 8,01 - 7,99 (m, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 6,77 - 6,99 (m, 3 H).

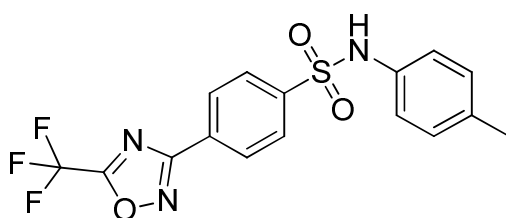
**Ejemplo 107: N-(3-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



Rt<sub>UPLC</sub> = 8,153 minutos; ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 402; sólido blanco;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,80 (s, 1 H), 8,25 – 8,27 (m, J = 8,41 Hz, 2 H), 8,01 – 7,99 (m, J = 8,41 Hz, 2 H) 7,30 (m, 1 H), 6,99 - 7,19 (m, 3 H).

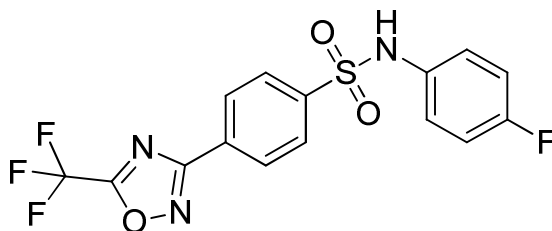
5 **Ejemplo 108: N-p-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



Rt<sub>MS5</sub> = 7,369 minutos; ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 382; sólido blanco;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,31 (s, 1 H), 8,15 - 8,30 (m, 2 H), 7,86 - 7,97 (m, 2 H), 7,00 - 7,09 (m, 2 H), 6,90 - 7,00 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H).

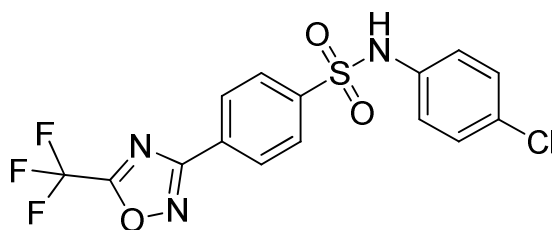
10 **Ejemplo 109: N-(4-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



Rt<sub>MS5</sub> = 7,150 minutos; ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 386; sólido blanco;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,44 (s, 1 H), 8,15 - 8,31 (m, 2 H), 7,83 - 7,99 (m, 2 H), 6,99 - 7,18 (m, 4 H).

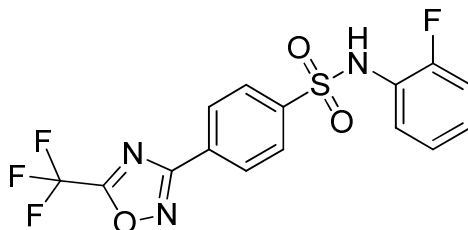
**Ejemplo 110: N-(4-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



15

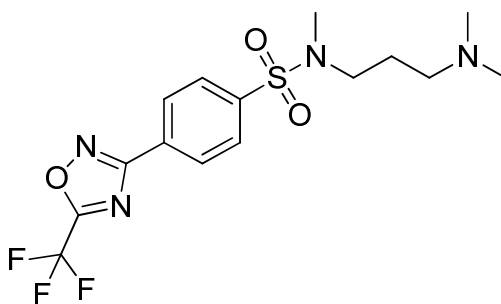
Rt<sub>MS5</sub> = 7,552 minutos; ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 402; sólido blanco;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,64 (br. s., 1 H), 8,23 – 8,25 (m, J = 8,16 Hz, 2 H), 7,95 – 7,97 (m, J = 8,16 Hz, 2 H) 7,31- 7,33 (m, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,10 – 7,12 (m, J = 8,41 Hz, 2 H).

**Ejemplo 111: N-(2-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**

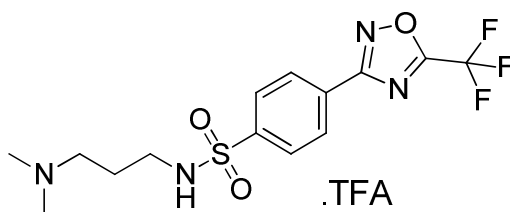
Rt<sub>MS5</sub> = 7,328 minutos; ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 386; sólido blanco;

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,42 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 6,90 Hz, 2 H), 7,93 (d, J = 8,16 Hz, 2 H), 7,25 (s, 2 H), 7,16 (s, 2 H).

**Ejemplo 112: N-(3-(dimetil-amino)-propil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**

Rt<sub>MS5</sub> = 4,507 minutos; ESIMS [M+1]<sup>+</sup> = 393; resina color café pálido;

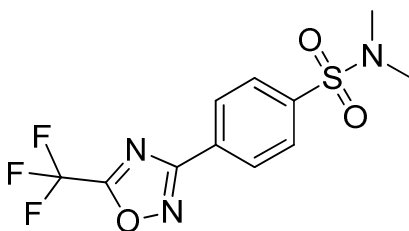
10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,37 (m, 1 H), 8,22 - 8,43 (m, 2 H), 7,90 - 8,14 (m, 2 H), 3,08 (q, J = 6,61 Hz, 4 H), 2,80 (d, J = 4,52 Hz, 6 H), 2,74 (s, 3 H), 1,77 - 2,01 (m, 2 H).

**Ejemplo 113: N-(3-(dimetil-amino)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida (sal de ácido trifluoro-acético (TFA))**

15 Rt<sub>MS5</sub> = 4,330 minutos; ESIMS [M+1]<sup>+</sup> = 379; resina color café pálido;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,39 (m, 1 H), 8,26 - 8,36 (m, 2 H), 7,98 - 8,08 (m, 3 H), 2,99 - 3,12 (m, 2 H), 2,85 (q, J = 6,61 Hz, 2 H), 2,74 (d, J = 4,64 Hz, 6 H), 1,67 - 1,84 (m, 2 H).

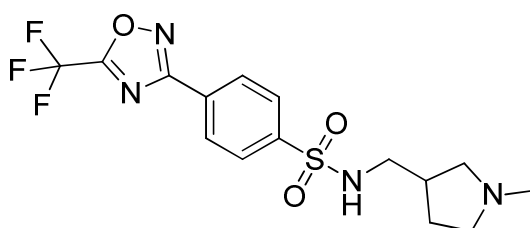
**Ejemplo 114: N,N-dimetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



Rt<sub>MS5</sub> = 6,640 minutos; ESIMS [M-1]<sup>+</sup> = 322; resina color café;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,22 - 8,40 (m, 2 H), 7,87 - 8,09 (m, 2 H), 2,67 (s, 6 H).

**Ejemplo 115: N-((1-metil-pirrolidin-3-il)-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**

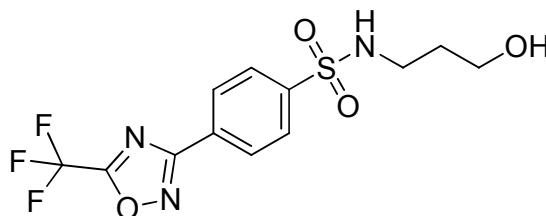


5

Rt<sub>MS5</sub> = 4,362 minutos; ESIMS [M+1]<sup>+</sup> = 391; resina color café pálido;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,81 (br. s., 1 H), 8,26 - 8,36 (m, 2 H), 8,14 (q, J = 6,27 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J = 8,47, 1,69 Hz, 2 H), 3,64 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 2,77 - 2,94 (m, 4 H), 2,69 (d, J = 10,04 Hz, 1 H), 2,41 (d, J = 7,15 Hz, 1 H).

10 **Ejemplo 116: N-(3-hidroxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida**



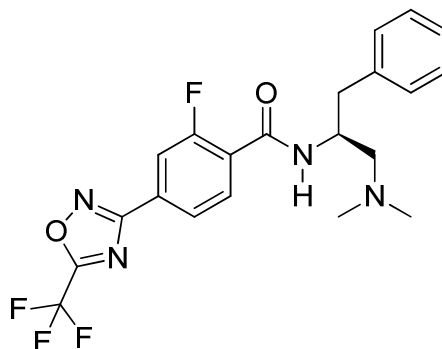
Rt<sub>MS5</sub> = 5,697 minutos; ESIMS [M+1]<sup>+</sup> = 352; sólido blanco;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,21 - 8,37 (m, 2 H), 7,94 - 8,10 (m, 2 H), 7,81 (m, 1 H), 4,44 (t, J = 5,02 Hz, 1 H), 3,22 - 3,44 (m, 2 H), 2,72 - 2,95 (m, 2 H), 1,38 - 1,63 (m, 2 H).

15 **Ejemplos 117 a 123: Método general de la formación de enlace de amida con COMU**

Los Ejemplos 117 a 118 y 120 a 122 se prepararon empleando un procedimiento análogo a aquél descrito en el Ejemplo 88, mientras que los Ejemplos 119 y 123 se prepararon empleando un procedimiento análogo a aquél descrito en el Ejemplo 3, excepto que el paso de acoplamiento final se llevó a cabo con COMU. Se indican para cada ejemplo los equivalentes exactos de amina, reactivo de acoplamiento y base.

20 **Ejemplo 117: (S)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

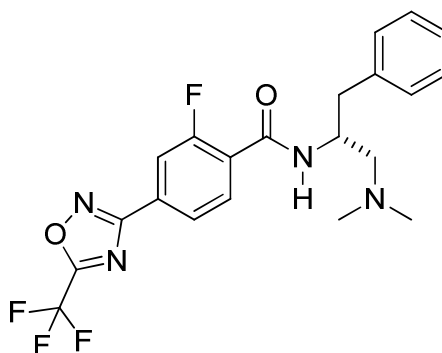


Amina: 1,05 equivalentes, COMU: 1 equivalente, di-isopropil-etil-amina (DIPEA): 2 equivalentes.

$R_{t_{MS4}} = 3,87$  minutos;  $[M+H]^+ = 437,2$ ; sólido color rosado.

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,37 (m, 1 H), 7,86 – 7,97 (m, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,16 – 7,33 (m, 5 H), 4,30 (m, 1 H), 2,95 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 2,27 – 2,43 (m, 2 H), 2,21 (s, 6 H).

**Ejemplo 118: (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

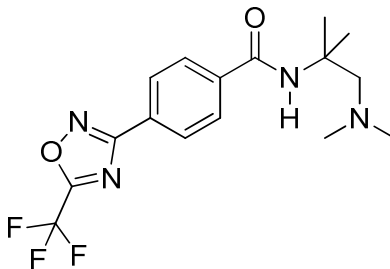


Amina: 1,05 equivalentes, COMU: 1 equivalente, di-isopropil-etil-amina (DIPEA): 2 equivalentes.

10  $R_{t_{MS4}} = 3,86$  minutos,  $[M+H]^+ = 437,2$  como un sólido color rosado.

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,37(m, 1 H), 7,86 – 7,98 (m, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,16 – 7,32 (m, 5 H), 4,28 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,73 (m, 1 H), 2,28 – 2,43 (m, 2 H), 2,21 (s, 6 H).

**Ejemplo 119: N-(1-(dimetil-amino)-2-metil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

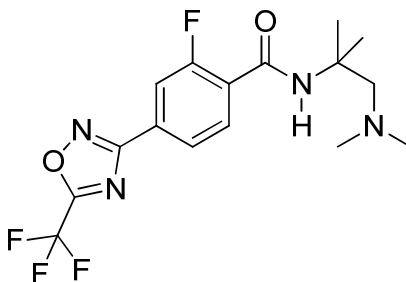


15 Amina: 1,05 equivalentes, COMU 1,25 equivalentes, di-isopropil-etil-amina (DIPEA): 2 equivalentes.

Rt<sub>MS4</sub> = 3,24 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 357,3 como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,10 – 8,15 (m, 2 H), 7,99 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 2,63 (s, 2 H), 2,25 (s, 6 H), 1,36 (s, 6 H).

5 **Ejemplo 120: N-(1-(dimetil-amino)-2-metil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

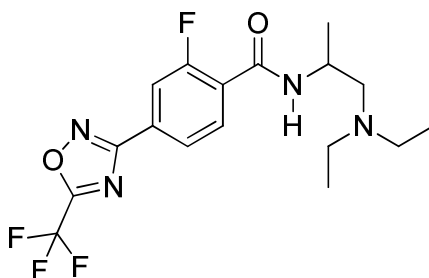


Amina: 1,05 equivalentes, COMU 1,25 equivalentes, di-isopropil-etil-amina (DIPEA): 2 equivalentes.

Rt<sub>MS4</sub> = 3,24 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 357,3 como un sólido amarillo.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,01 (m, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 7,89 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 2,59 (s, 2 H), 2,29 (s, 6 H), 1,34 (s, 6H).

**Ejemplo 121: N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

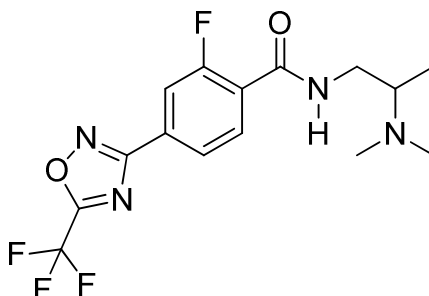


Amina: 1,05 equivalentes, COMU 1,25 equivalentes, di-isopropil-etil-amina (DIPEA): 2 equivalentes.

Rt<sub>MS4</sub> = 3,26 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 388,36 como un sólido amarillo.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,24 (m, 1 H), 7,95 – 8,00 (m, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 1,16 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 0,97 (t, J = 7,09 Hz, 6 H), 1 protón [(CH<sub>3</sub>)CH-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] está bajo un pico de solvente de sulfóxido de dimetilo (DMSO).

**Ejemplo 122: N-(2-(dimetil-amino)-propil)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

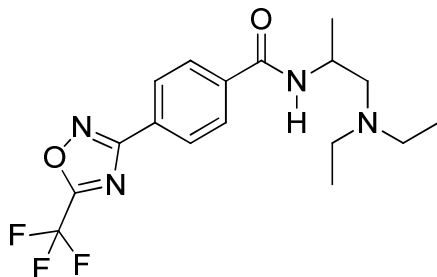


20 Amina: 1,5 equivalentes, COMU: 1,3 equivalentes, di-isopropil-etil-amina (DIPEA): 2 equivalentes.

Rt<sub>MS4</sub> = 3,10 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 361,3 como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,35 (m, 1 H) 7,90 – 8,01 (m, 2 H) 7,85(m, 1 H) 3,25 (m, 2 H) 2,74 (m, 1 H) 2,20 (s, 6 H) 0,94 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

**Ejemplo 123: N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



5

Amina: 2 equivalentes, COMU: 1,2 equivalentes, di-isopropil-etil-amina (DIPEA): 3 equivalentes.

Rt<sub>MS4</sub> = 3,37 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 370,0 como un sólido blanco.

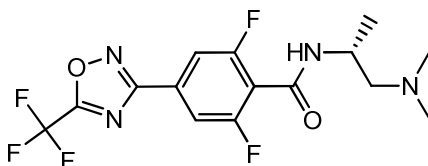
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,30 – 8,39 (m, 1 H) 8,16 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,01 – 8,09 (m, 2 H) 4,05 – 4,19 (m, 1 H) 1,17 (d, J = 6,60 Hz, 3 H) 0,96(t, J = 7,09 Hz, 6 H).

10 **Ejemplos 124 a 156: Método general para la formación de enlace de amida con EDC (HOBT DIPEA)**

A una solución del ácido apropiado (150 miligramos, 0,510 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1,700 mililitros), se le agregaron EDC.HCl (147 miligramos, 0,765 milimoles), HOBT (102 miligramos, 0,663 milimoles), la amina apropiada (1,1 equivalentes, 0,561 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,267 mililitros, 1,530 milimoles). La solución resultante se agitó a 75°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua, y se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron. El producto crudo se sometió a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua/acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento) [Método A], o bien se purificó por medio de cromatografía de líquidos en fase normal utilizando columnas Redisept Si=2 previamente empacadas, y cualquiera de EtOAc y Heptano como eluyente [Método B] o dicloro-metano (DCM) y EtOAc [Método C]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación o el solvente orgánico se removió en un alto vacío (HV).

Los siguientes ejemplos se han preparado de acuerdo con el método anterior. Se indican los equivalentes exactos de amina, reactivo de acoplamiento y base para cada ejemplo individualmente si son diferentes del procedimiento convencional (1,1 equivalentes de amina, 1,5 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA).

**Ejemplo 124: (R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2,6-difluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



30 Rt<sub>MS1</sub> = 1,45 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 378,00 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,81 (d, J = 7,34 Hz, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 2,50 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 2,41 (d, J = 6,36 Hz, 1 H), 2,32 (s, 6 H), 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

El ácido intermediario utilizado en la síntesis del Ejemplo 124 se preparó como se describe a continuación.

Intermediario 124a: Ácido 4-ciano-2,6-difluoro-benzoico

5 A una solución del 3,5-difluoro-benzonitrilo (3,48 gramos, 25 milimoles, Fluorochem) en tetrahidrofurano (THF) (35 mililitros), se le agregó lentamente butil-litio (1,6M en hexanos) (15,63 mililitros, 25,00 milimoles) a -75°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -70-75°C. Entonces esta solución se vertió sobre hielo seco recién triturado / CO<sub>2</sub> (44,0 gramos, 1,000 milimoles). El contenido se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del hielo seco. El solvente se evaporó bajo un alto vacío (HV). Entonces la capa orgánica residual se suspendió en agua, y se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces). El producto que contenía la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl, y el producto se volvió a extraer en la capa orgánica con acetato de etilo (50 mililitros, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron, para dar un sólido cristalino blanco (2,5731 gramos, 13,91 milimoles, 55,6 por ciento de rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,32 (br. S., 1 H), 7,78 – 8,01 (m, 2 H).

El producto se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Intermediario 124b: Ácido 2,6-difluoro-4-(N'-hidroxi-carbamimido-il)-benzoico

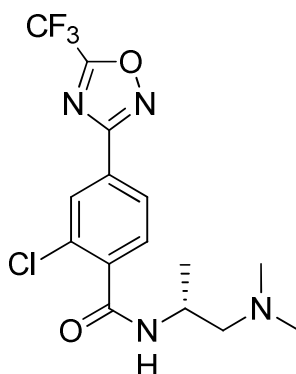
15 A una solución del Intermediario 124a (2,5731 gramos, 14,05 milimoles) en EtOH (23,42 mililitros), se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (2,051 gramos, 29,5 milimoles) disuelto en agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (3,11 gramos, 22,48 milimoles). Se agregó la 8-hidroxiquinona (0,027 gramos, 0,183 milimoles). La solución resultante se agitó a reflujo durante 4 horas antes de remover el EtOH bajo un alto vacío (HV). La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl (2M), y se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron, para dar el Intermediario 118b (326,8 miligramos, 1,436 milimoles, 10,22 por ciento de rendimiento), como un sólido grisáceo. El producto se utilizó sin mayor purificación.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,87 (br. S., 1 H) 10,10 (s, 1 H) 7,47 (d, J = 9,54 Hz, 2 H) 6,06 (br. S., 2 H).

Intermediario 124c: Ácido 2,6-difluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoico

25 A una suspensión vigorosamente agitada del Intermediario 124b (326,8 miligramos, 1,512 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5,040 mililitros), se le agregó por goteo anhídrido trifluoro-acético (0,320 mililitros, 2,268 milimoles) durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó para obtener el Intermediario 124c (410,5 miligramos, 1,326 milimoles, 88 por ciento de rendimiento) como un sólido color rosado.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,32 (br. S., 1 H), 7,91 – 7,85 (m, 2 H).

**Ejemplo 125: (R)-2-cloro-N-(1-(dimetil-amino)propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

[Método C]

Rt<sub>MS1</sub> = 1,50 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 376,00 como un sólido color naranja claro.

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,20 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H) 7,73 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 2,34 (s, 7 H), 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).



El ácido intermediario utilizado en la síntesis del Ejemplo 125 se preparó como se describe a continuación.

Intermediario 125a: 4-amino-2-cloro-benzoato de metilo

5 A una solución del ácido 4-amino-2-cloro-benzoico (2 gramos, 11,66 milimoles) en metanol (MeOH) (55,5 mililitros), se le agregó por goteo cloruro de tionilo (3,40 mililitros, 46,6 milimoles) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 32 horas, el solvente se removió. El producto crudo se absorbió en EtOAc, y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a sequedad, para dar el Intermediario 125a (2,146 gramos, 11,45 milimoles, 98 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,64 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H), 6,16 (bs, 2 H), 3,73 (s, 3 H).

Intermediario 125b: 2-cloro-4-ciano-benzoato de metilo

15 El Intermediario 125a (2,146 gramos, 11,56 milimoles) se dispersó en agua (8 mililitros) y HCl (12 mililitros, 96 milimoles), y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo una solución acuosa de nitrito de sodio (0,885 gramos, 12,83 milimoles), de tal manera que la temperatura nunca excediera de 5°C. La solución resultante se agitó a 0-5°C durante 45 minutos, y se neutralizó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sólido. Se agregó la sal de diazonio a una solución acuosa de cianuro de cobre (I) (1,294 gramos, 14,45 milimoles), y cianuro de sodio (1,383 gramos, 28,2 milimoles) en agua (25 mililitros), a 75°C. El contenido se agitó durante 1,5 horas a 75-80°C. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el producto se extrajo con tolueno (100 mililitros, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea con Isco Combiflash: columna Rediseq de 80 gramos, eluyente de Heptano / Acetato de etilo (A / B), detección a 254 nanómetros. Fase móvil: 5 minutos (0 por ciento de B), desde 0 t o 20 por ciento de B durante 10 minutos. Entonces 20 por ciento de B durante 10 minutos. El producto que contenía las fracciones se combinaron y se evaporaron a sequedad, para proporcionar el intermediario 125b (939 miligramos, 4,76 milimoles, 41,1 por ciento de rendimiento) como un sólido color naranja.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,23 (s, 1 H), 7,96 (bs, 2 H), 3,91 (s, 3 H).

Rt<sub>MS1</sub> = 1,80 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 196,1

Intermediario 125c: Ácido 2-cloro-4-ciano-benzoico

30 El Intermediario 125b se disolvió en una mezcla de 1:1, 0,5 molar, de metanol / tetrahidrofurano (THF) y LiOH.H<sub>2</sub>O (302 mili-gramos, 7,21 milimoles). La reacción se agitó durante 5 horas antes de remover el solvente al vacío. El residuo se suspendió en agua, y se acidificó con HCl acuoso (2M). Un precipitado color rosado se filtró y se secó bajo un alto vacío (HV) + trampa fría, para proporcionar el intermediario 125c (569,2 miligramos, 3,04 milimoles, 63,3 por ciento de rendimiento) como un sólido color rosado.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,95 (br. S., 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,85 – 7,96 (m, 2 H).

35 Rt<sub>MS1</sub> = 1,21 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 182,1.

Intermediario 125d: Ácido (E)-2-cloro-4-(N'-hidroxi-carbamimidoil)-benzoico

40 Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (457 miligramos, 6,58 milimoles) en 5,2 mililitros de agua antes de agregar K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (693 miligramos, 5,02 milimoles). Esta solución se agregó a una solución agitada del intermediario 3 (569,2 miligramos, 3,13 milimoles) en EtOH (5225 microlitros). Entonces se agregó 8-hidroxiquinona (5,92 miligramos, 0,041 milimoles). La mezcla resultante se dejó llegar hasta el reflujo durante 4 horas antes de la evaporación del EtOH. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar el intermediario 129d (276,9 miligramos, 1,161 milimoles, 37,0 por ciento de rendimiento) como un sólido color naranja. El producto se utilizó sin mayor purificación en el siguiente paso.

45 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,41 (br. S., 1 H), 9,98 (s, 1 H), 7,77 – 7,83 (m, 2 H), 7,73 (d, 1 H) 6,01 (br. S., 2 H).

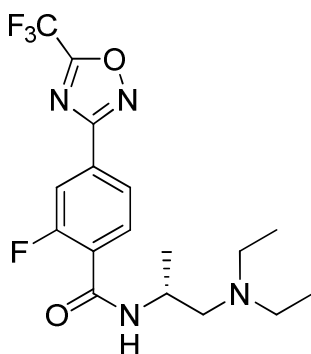
Intermediario 125e: Ácido 2-cloro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoico

5 A una suspensión vigorosamente agitada del Intermediario 125d (276,9 miligramos, 1,290 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (4,301 mililitros), se le agregó por goteo anhídrido trifluoro-acético (0,273 mililitros, 1,935 milimoles) durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, para proporcionar el intermediario 125e (335,6 miligramos, 1,032 milimoles, 80 por ciento de rendimiento) como un sólido color naranja claro. El producto crudo se utilizó sin mayor purificación en la reacción de acoplamiento.

$R_{tMS1}$  = 2,23 minutos, sin ionización.

10 Los intermediarios de ácido utilizados en la síntesis de los Ejemplos 126 a 156 más adelante, se prepararon como se describe en el Ejemplo 3 (intermediarios de ácido benzoico no fluorados) o en el Ejemplo 88 (intermediarios de ácido benzoico fluorados).

**Ejemplo 126: (R)-N-(1-(dietil-amino)propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

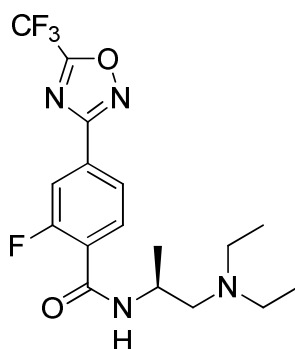


(1,1 equivalentes de amina, 1,5 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método C].

15  $R_{tMS1}$  = 1,54 minutos,  $[M+H]^+$  = 388,0.00 como un aceite amarillo.

RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,05 (m, 1 H), 7,88 – 7,99 (m, 2 H), 4,30 (m, 1 H), 2,75 – 2,69 (m, 5 H), 2,60 (m, 1 H), 1,30 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,11 (t, J = 7,21 Hz, 6 H).

**Ejemplo 127: (S)-N-(1-(dietil-amino)propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

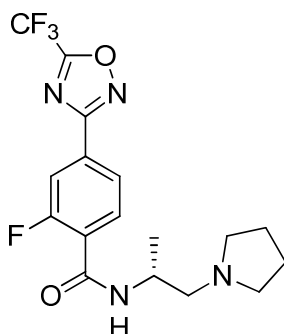


20 (1,2 equivalentes de amina, 1,5 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método C].

$R_{tMS1}$  = 1,55 minutos,  $[M+H]^+$  = 389,4 como un aceite amarillo.

$^1H$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,05 (dd, J = 8,07, 1,47 Hz, 1 H), 7,87 – 7,99 (m, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 2,57 – 2,72 (m, 5 H), 2,54 (d, J = 6,11 Hz, 1 H), 1,29 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,08 (t, J = 7,21 Hz, 6 H).

25 **Ejemplo 128: (R)-2-fluoro-N-(1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

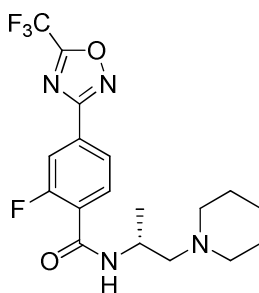


(1,2 equivalentes de amina, 1,5 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA).  
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,50 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 387,3 como un sólido blanco.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,04 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,85 – 7,99 (m, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 2,51 – 2,80 (m, 6 H), 1,77 – 1,91 (m, 4 H), 1,30 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

**Ejemplo 129: (R)-2-fluoro-N-(1-(piperidin-1-yl)propan-2-yl)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

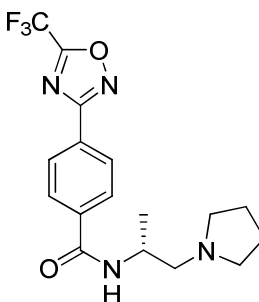


- 10 (1,2 equivalentes de amina, 1,5 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA).  
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,56 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 401,3 como un aceite amarillo espeso.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,04 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,87 – 7,99 (m, 2 H), 4,33 (m, 1 H), 2,35 – 2,63 (m, 6 H), 1,57 – 1,69 (m, 4 H), 1,43 – 1,54 (m, 2 H), 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

**Ejemplo 130: (R)-N-(1-(pirrolidin-1-yl)propan-2-yl)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



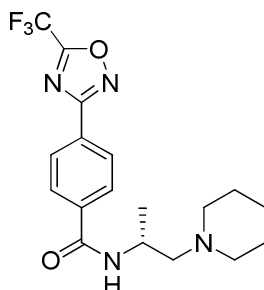
- 15 Amina: 1,2 equivalentes, EDC: 1,3 equivalentes, HOBT: 1,15 DIPEA: 3 equivalentes [Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,56 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 369,3 como un aceite amarillo espeso.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,23 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,05 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 2,81 (m, 1

H), 2,57 – 2,74 (m, 4 H), 2,53 (m, 1 H), 1,77 – 1,89 (m, 4 H), 1,29 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

**Ejemplo 131: (R)-N-(1-(piperidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

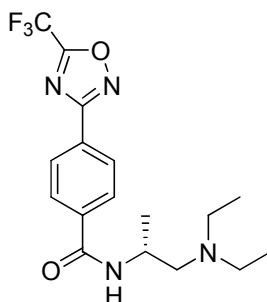


Amina: 1,2 equivalentes, EDC: 1,3 equivalentes, HOBT: 1,15 DIPEA: 3 equivalentes [Método C].

5  $R_{tMS1} = 1,57$  minutos,  $[M+H]^+ = 383,4$  como un aceite amarillo espeso.

$^1H$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,23 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 2,33 – 2,68 (m, 6 H), 1,55 – 1,68 (m, 4 H), 1,48 (d, J = 5,62 Hz, 2 H), 1,27 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

**Ejemplo 132: (R)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

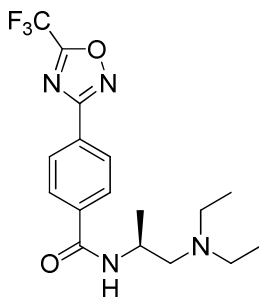


10 Amina: 1,2 equivalentes, EDC: 1,3 equivalentes, HOBT: 1,15 DIPEA: 3 equivalentes [Método C].

$R_{tMS1} = 1,54$  minutos,  $[M+H]^+ = 371,0$  como un sólido grisáceo.

$^1H$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,23 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,02 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 4,30 (m, 1 H), 2,59 – 2,75 (m, 5 H), 2,48 – 2,59 (m, 1 H), 1,29 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,08 (t, J = 7,09 Hz, 6 H).

**Ejemplo 133: (S)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



15

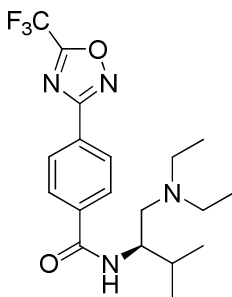
Amina: 1,2 equivalentes, EDC: 1,3 equivalentes, HOBT: 1,15 DIPEA: 3 equivalentes [Método C].

$R_{tMS1} = 1,54$  minutos,  $[M+H]^+ = 371,3$  como un sólido grisáceo.

$^1H$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,21 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,01 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 4,30 (m, 1 H), 2,41 – 2,80

(m, 6 H), 1,29 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,08(t, J = 7,21 Hz, 6 H).

**Ejemplo 134: (R)-N-(1-(dietil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

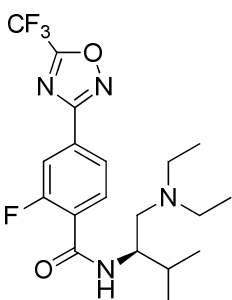


Amina: 1,0 equivalentes, EDC: 1,3 equivalentes, HOBT: 1,15 DIPEA: 3 equivalentes [Método C].

5  $R_{tMS1} = 1,78$  minutos,  $[M+H]^+ = 398,4$  como un aceite amarillo espeso.

$^1H$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,24 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 4,19 (m, 1 H), 2,56 – 2,76 (m, 6 H), 1,96 (m, 1 H), 0,96 -1,12 (m, 12 H).

**Ejemplo 135: (R)-N-(1-(dietil-amino)-3-metil-butan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

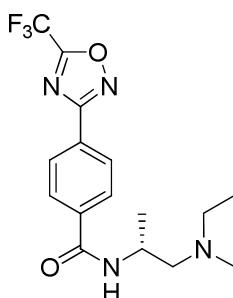


10 (1,0 equivalentes de amina, 1,5 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método C].

$R_{tMS1} = 1,77, 2,10$  minutos,  $[M+H]^+ = 417,4$  como un aceite amarillo espeso.

15  $^1H$  RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,05 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 10,51 Hz, 1 H), 7,87 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 2,55 – 2,74 (m, 6 H), 1,97 (m, 1 H), 0,96 – 1,12 (m, 12 H).

**Ejemplo 136: (R)-N-(1-(etil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

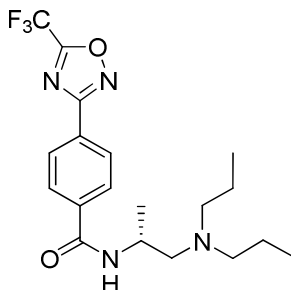


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 4 equivalentes de DIPEA). [Método C].

20  $R_{tMS1} = 1,48$  minutos,  $[M+H]^+ = 357,3$  como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,19 – 8,22 (m, 2 H), 8,02 – 8,04 (m, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 2,36 – 2,71 (m, 4 H), 2,31 (d, J = 2,45 Hz, 3 H), 1,21 – 1,31 (m, 3 H), 1,01 – 1,16 (m, 3 H).

**Ejemplo 137: (R)-N-(1-(dipropil-amino)propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

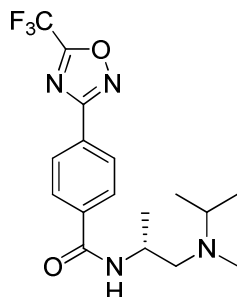


- 5 (1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 4 equivalentes de DIPEA). [Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,76 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 399,3 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,23 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,01 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 4,29 (m, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,42 – 2,57 (m, 5 H), 1,45 – 1,58 (m, 4 H), 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 0,91 (t, J = 7,34 Hz, 6 H).

- 10 **Ejemplo 138: (R)-N-(1-(isopropil-(metil)-amino)propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

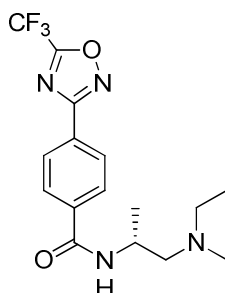


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 4 equivalentes de DIPEA). [Método C].

- 15 Rt<sub>MS1</sub> = 1,53 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 371,3 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,18 – 8,25 (m, 2 H), 7,99 – 8,05 (m, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 2,91 (m, 1 H), 2,63 (dd, J = 12,84, 7,70 Hz, 1 H), 2,48 (dd, J = 12,72, 6,11 Hz, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,06 (d, J = 6,60 Hz, 6 H).

**Ejemplo 139: (R)-N-(1-(metil-(propil)-amino)propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

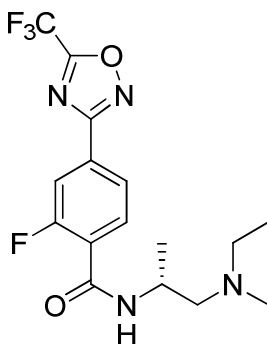


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 4 equivalentes de DIPEA).  
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,58 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 371,3 como un sólido blanco.

5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,21 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,02 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 4,35 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 2,65 (dd, J = 12,72, 8,31 Hz, 1 H), 2,35 – 2,50 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,48 – 1,60 (m, 2 H), 1,24 – 1,30 (m, 3 H), 0,92 (t, J = 7,34 Hz, 3 H).

**Ejemplo 140: (R)-N-(1-(etil-(metil)-amino)propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

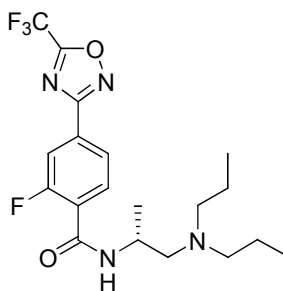


10 (1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 3,5 equivalentes de DIPEA).  
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,47 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 378,3 como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,05 (dd, J = 7,95, 1,59 Hz, 1 H), 7,87 – 7,99 (m, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 2,60 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 2,48 – 2,58 (m, 2 H), 2,45 (q, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,11 (t, J = 7,21 Hz, 3 H).

15 **Ejemplo 141: (R)-N-(1-(dipropil-amino)propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

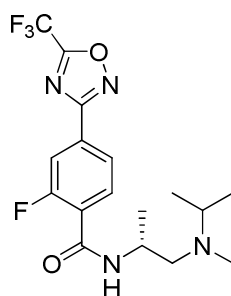


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,3 equivalentes de HOBT, 4 equivalentes de DIPEA).  
[Método C]

20 Rt<sub>MS1</sub> = 1,75 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 417,4 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,05 (m, 1 H), 7,87 – 7,98 (m, 2 H), 4,23 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,43 – 2,54 (m, 5 H), 1,46 – 1,57 (m, 4 H), 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 0,92 (t, J = 7,46 Hz, 6 H).

**Ejemplo 142: (R)-2-fluoro-N-(1-(isopropil-(metil)-amino)propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

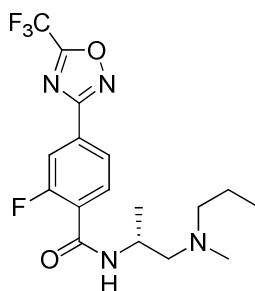


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 4 equivalentes de DIPEA).  
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,52 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 389,3 como un sólido blanco.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,05 (dd, J = 8,07, 1,47 Hz, 1 H), 7,86 – 8,00 (m, 2 H), 4,24 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,49 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,60 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,60 Hz, 6H).

**Ejemplo 143: (R)-2-fluoro-N-(1-(metil-(propil)-amino)propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

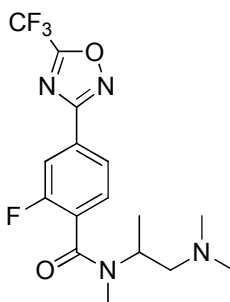


- 10 (1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 4 equivalentes de DIPEA).  
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,57 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 389,3 como un aceite amarillo.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,04 (dd, J = 8,07, 1,47 Hz, 1 H), 7,86 – 7,97 (m, 2 H), 4,30 (m, 1 H), 2,60 (dd, J = 12,72, 8,07 Hz, 1 H), 2,35 – 2,50 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,48 – 1,61 (m, 2 H), 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 0,93 (t, J = 7,34 Hz, 3 H).

**Ejemplo 144: N-(1-(dimetil-amino)propan-2-il)-2-fluoro-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



- 20 (1,5 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3,1 equivalentes de DIPEA).  
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,51 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 375,3 como un aceite.



Rotámetros <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,07 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 7,68 (m, 1 H), 5,01 (m, 0,5 H), 3,72 (m, 0,5 H), 3,01 (s, 1,4 H), 2,82 (s, 1,9 H), 2,74 (m, 0,5 H), 2,57 (m, 0,5 H), 2,35 (s, 3 H), 2,27 (m, 0,7 H), 2,08 (br. s., 3 H), 1,24 (t, J = 7,46 Hz, 3 H).

5 El intermediario de amina de la fórmula (IV) utilizado en la preparación de la N-(1-(dimetil-amino)propan-2-il)-2-fluoro-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida se preparó como se estipula a continuación.

Intermediario 144a: Ácido 2-((terbutoxi-carbonil)(metil)-amino)-propanoico

10 La N-Me-DL-Alanina (1,5 gramos, 14,55 milimoles) adquirida en Bachem se disolvió en agua (5,4 mililitros) / metanol (2,7 mililitros) antes de agregar Boc<sub>2</sub>O (3,38 mililitros, 14,55 milimoles) en una porción. Se agregó una solución adicional de Boc<sub>2</sub>O (3,38 mililitros, 14,55 milimoles) en metanol (MeOH) (2,7 mililitros), durante 5 minutos. La suspensión resultante se agitó durante 23 horas a temperatura ambiente antes de verter la mezcla de reacción en agua, y se acidificó hasta un pH = 3 con una solución acuosa de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con diclorometano (DCM) (50 mililitros, 3 veces), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La remoción del solvente en un alto vacío (HV) proporcionó un aceite transparente (2,6161 gramos, 12,87 milimoles, 88 por ciento de rendimiento), el cual se utilizó sin mayor purificación.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 4,25 - 4,76 (m, 1 H) 2,87 (br. s., 3 H) 1,47 (d, J = 2,45 Hz, 9 H) 1,42 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

Intermediario 144b: (1-(dimetil-amino)-1-oxo-propan-2-il)(metil)-carbamato de terbutilo

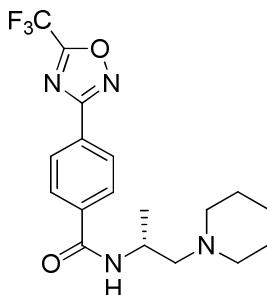
20 A una solución del Intermediario 144a (2,6161 gramos, 12,87 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros), se le agregaron EDC.HCl (3,70 gramos, 19,31 milimoles), HOBT (2,56 gramos, 16,73 milimoles), y dimetil-amina (2M en tetrahidrofurano (THF)) (12,87 mililitros, 25,7 milimoles). Entonces la solución resultante se agitó a 75°C durante 4 a 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y entonces se extrajo con EtOAc (70 mililitros, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se evaporaron, para dar el (1-(dimetil-amino)-1-oxo-propan-2-il)(metil)-carbamato de terbutilo (1,7619 gramos, 7,65 milimoles, 59,4 por ciento de rendimiento) como un aceite transparente. El producto se utilizó sin mayor purificación en el siguiente paso.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 4,86 - 5,14 (m, 1 H) 3,06 (br. s., 3 H) 2,96 (s, 3 H) 2,77 (br. s., 3 H) 1,48 (s, 9 H) 1,27 (br. s., 3 H).

Intermediario 144c: N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-trimetil-propan-1,2-diamina

30 A una solución helada del Intermediario 144b crudo (2,96 gramos, 12,87 milimoles) en Et<sub>2</sub>O, se le agregó por goteo una solución de LAH (1M en Et<sub>2</sub>O) (19,31 mililitros, 19,31 milimoles). La mezcla se agitó a 0°C hasta la desaparición del material de partida. La reacción se apagó cuidadosamente mediante la adición en secuencia de agua (0,5 mililitros), y NaOH al 15 por ciento (peso/peso) (0,5 mililitros). Entonces se agregó dietil-éter, y la suspensión se secó con sulfato de magnesio, los sólidos se filtraron y se lavaron con dietil-éter. El solvente se removió en un alto vacío (HV), y el material crudo se disolvió en dioxano (20 mililitros), y se enfrió a 0°C. Se agregó lentamente HCl (4M en dioxano) (16,09 mililitros, 64,4 milimoles), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 a 3 horas. La mezcla de HCl/dioxano se evaporó bajo un alto vacío (HV), y se capturó en una trampa fría, para proporcionar la N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-trimetil-propan-1,2-diamina (1,7276 gramos, 9,13 milimoles, 71,0 por ciento de rendimiento) como la sal de HCl (aceite rojo viscoso). La amina se utilizó para el paso de acoplamiento sin purificación.

40 **Ejemplo 145: (R)-N-(1-(etil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



(1,5 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3,1 equivalentes de DIPEA).

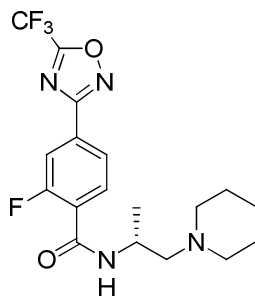
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,64 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 385,4 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,21 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,00 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 4,27 (m, 1 H), 2,56 – 2,70 (m, 3 H), 2,43 – 2,54 (m, 2 H), 1,61 – 1,43 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,05 (t, J = 7,21 Hz, 3 H), 0,89 (t, J = 7,34 Hz, 3 H).

5

**Ejemplo 146: (R)-N-(1-(etil-(propil)-amino)propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método C].

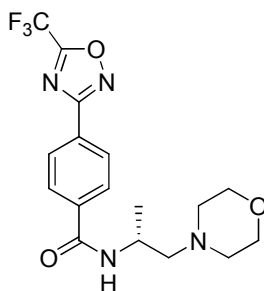
10

Rt<sub>MS1</sub> = 1,64 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 403,3 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,05 (dd, J = 8,07, 1,47 Hz, 1 H), 7,86 – 7,99 (m, 2 H), 4,25 (m, 1 H), 2,58 – 2,69 (m, 3 H), 2,44 – 2,55 (m, 3 H), 1,45 – 1,59 (m, 2 H), 1,27 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,07 (t, J = 7,21 Hz, 3 H), 0,92 (t, J = 7,46 Hz, 3 H).

**Ejemplo 147: (R)-N-(1-morfolino-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

15



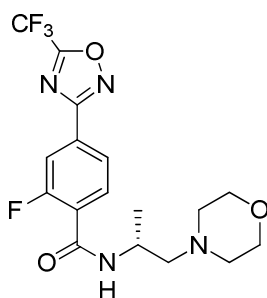
(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,45 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 385,3 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,22 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 8,01 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 3,67 (t, J = 4,77 Hz, 4 H), 2,54 – 2,63 (m, 3 H), 2,49 (br. s., 2 H), 2,41 (dd, 1 H), 1,26 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

20

**Ejemplo 148: (R)-2-fluoro-N-(1-morfolino-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

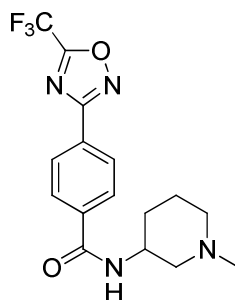


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA).  
[Método C]

Rt<sub>MS1</sub> = 1,44 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 403,3 como un sólido blanco.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,05 (dd, J = 7,95, 1,59 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 10,76, 1,47 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 7,83, 7,09 Hz, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 3,71 (t, J = 4,65 Hz, 4 H), 2,46 – 2,65 (m, 5 H), 2,41 (dd, J = 12,59, 5,75 Hz, 1 H), 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H).

**Ejemplo 149: N-(1-(metil-piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

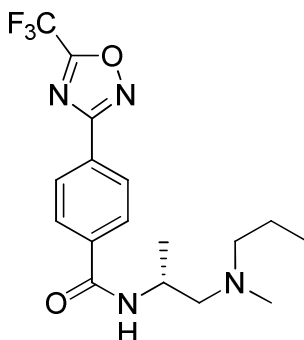


- 10 (1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA).  
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,58 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 371,3 como un sólido blanco.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,23 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,03 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 4,10 – 4,26 (m, 1 H), 2,88 – 3,06 (m, 1 H), 2,61 – 2,83 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,04 – 2,26 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,49 (m, 1 H).

**Ejemplo 150: (R)-N-(1-(butil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

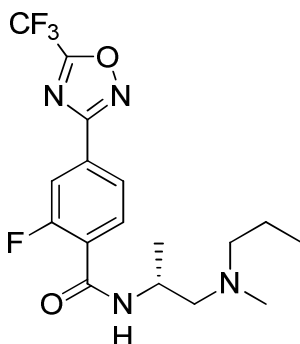


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA).  
[Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,70 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 385,3 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,16 – 8,27 (m, 2 H), 7,98 – 8,07 (m, 2 H), 4,30 – 4,42 (m, 1 H), 2,66 (dd, J = 12,72, 8,31 Hz, 1 H), 2,39 – 2,53 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,45 – 1,56 (m, 2 H), 1,30 – 1,41 (m, 2 H), 1,27 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,34 Hz, 3 H).

5 **Ejemplo 151: (R)-N-(1-(butil-(metil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

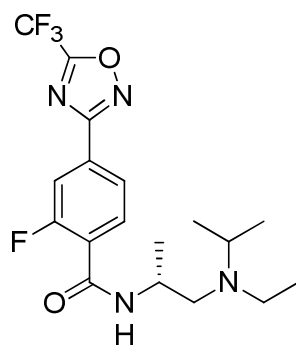


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método C].

10 Rt<sub>MS1</sub> = 1,70 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 403,3 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,05 (dd, J = 7,95, 1,59 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 10,76, 1,47 Hz, 1 H), 7,87 – 7,93 (m, 1 H), 4,25 – 4,37 (m, 1 H) 2,60, (dd, J = 12,72, 8,07 Hz, 1 H) 2,36 – 2,52 (m, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 1,45 – 1,56 (m, 2 H) 1,31 – 1,42 (m, 2 H) 1,28 (d, J = 6,60 Hz, 3 H) 0,95 (t, J = 7,34 Hz, 3 H).

15 **Ejemplo 152: (R)-N-(1-(etil-(isopropil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

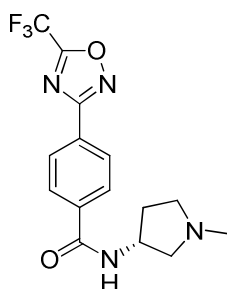


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,61 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 403,3 como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,05 (dd, J = 7,95, 1,59 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 10,88, 1,34 Hz, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 4,16 (d, J = 6,60 Hz, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,55 – 2,64 (m, 3 H) 2,51 (dd, 1 H), 1,29 (d, J = 6,60 Hz, 3 H), 1,02 – 1,11 (m, 9 H).

**Ejemplo 153: (R)-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



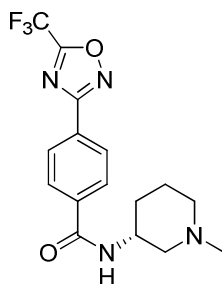
El material de partida de (R)-1-metil-pirrolidin-3-amino utilizado en la preparación de este compuesto se describe en la Publicación Internacional Número WO 2009/056551 A1 (Ejemplo de Referencia 5).

5 (1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método A].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,39 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 341,2, como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,18 – 8,27 (m, 2 H), 8,00 – 8,07 (m, 2 H), 4,60 (dt, J = 7,21, 4,46 Hz, 1 H), 2,89 – 3,06 (m, 2 H), 2,64 – 2,81 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,43 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H).

**Ejemplo 154: (R)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



10

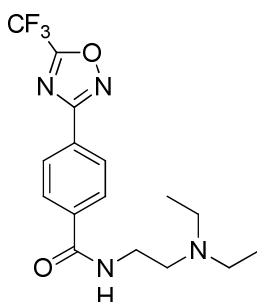
La (R)-1-metil-piperidin-3-amina utilizada en la preparación de este compuesto se obtuvo mediante la desprotección del (1-metil-piperidin-3-il)-carbamato de (R)-terbutilo, el cual se preparó mediante un método análogo a aquél descrito en la Publicación Internacional Número WO 2009/056551 A1 (Ejemplo de Referencia 5). El material de partida, (R)-terbutil-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terbutilo se adquirió en CNH Technologies Inc. (Lote 13614).

15 (1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método C].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,45 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 355,3 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,19 – 8,27 (m, 2H), 7,99 – 8,06 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17(br. S., 2H), 1,96 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).

20 **Ejemplo 155: N-(2-(dietil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

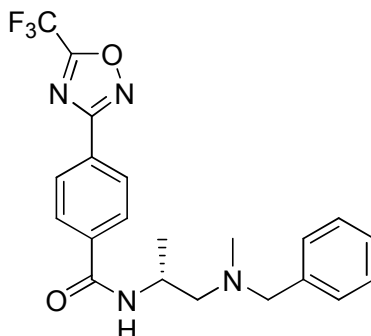


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método A].

Rt<sub>MS1</sub> = 1,48 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 357,3 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,22 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 7,97 – 8,04 (m, 2 H), 3,54 (t, J = 7,09 Hz, 2 H), 2,74 (t, J = 6,97 Hz, 2 H), 2,61 – 2,71 (m, 4 H), 1,05 – 1,15 (m, 6 H).

**Ejemplo 156: (R)-N-(1-(bencil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

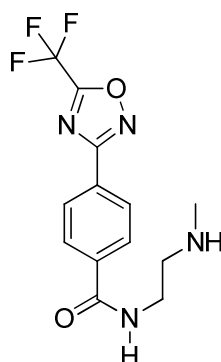


(1,2 equivalentes de amina, 1,3 equivalentes de EDC.HCl, 1,15 equivalentes de HOBT, 3 equivalentes de DIPEA). [Método C].

10 Rt<sub>MS1</sub> = 1,78 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 419,3 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,24 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 8,02 (d, J = 8,56 Hz, 2 H), 7,18 – 7,37 (m, 5 H), 4,41 (m, 1 H), 3,50 – 3,70 (m, 2 H), 2,63 (dd, J = 12,47, 8,31 Hz, 1 H), 2,46 (dd, J = 12,59, 5,99 Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,27 (d, J = 6,85 Hz, 3 H).

**Ejemplo 157: N-(2-(metil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**



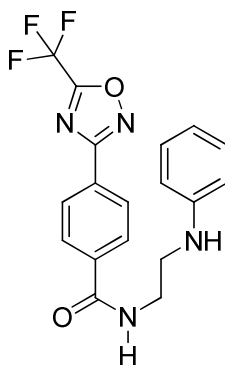
15 El Intermediario 157a (761 miligramos, 1,836 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros). Después de enfriarse a 0°C (baño de agua/hielo), se agregó por goteo ácido trifluoro-acético (TFA) (2 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó agua, y el pH de la mezcla se ajustó a un pH de 7 con LiOH 1N. Después de la separación de las fases, la capa acuosa se extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM), se combinó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. 34 miligramos del producto crudo se sometieron a purificación mediante HPLC de preparación en fase inversa (elución en gradiente, agua / acetonitrilo (ACN) ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 por ciento). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se secaron por congelación para proporcionar el producto como una sal blanca.

25 Rt<sub>MS2</sub> = 2,14 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 315,1 como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,91 (t, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,51 (br. S., 2 H), 8,17 – 8,25 (m, 2 H), 8,06 – 8,14 (m, 2 H), 3,59 (q, J = 5,75 Hz, 2 H), 3,13 (br. s., 2 H), 2,63 (br. S., 3 H).

Intermediario 157a: Metil-(2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-etil)-carbamato de terbutilo

5 A una suspensión del ácido 4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoico (1 gramo, 3,87 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), se le agregaron COMU (1,825 gramos, 4,26 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,812 mililitros, 4,65 milimoles). La solución amarilla se agitó durante 2 minutos a temperatura ambiente, y se hizo roja. Se agregó N-Boc-N-metil-etilen-diamina (0,810 gramos, 4,65 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se removió al vacío. El producto final se purificó de acuerdo con el método B en el método general de los Ejemplos 124 a 156.

**Ejemplo 158: N-(2-(fenil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida**

10

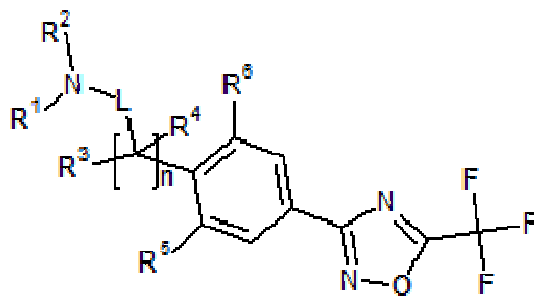
El Ejemplo 158 se preparó de una manera análoga a aquella empleada para hacer el Ejemplo 157.

Rt<sub>MS2</sub> = 4,73 minutos, [M+H]<sup>+</sup> = 377,1 como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,82 (t, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,13 – 8,22 (m, 2 H), 8,04 – 8,13 (m, 2 H), 7,09 (dd, J = 8,31, 7,34 Hz, 2 H), 6,63 (d, J = 7,70 Hz, 2 H), 6,54 (t, J = 7,21 Hz, 1 H), 5,73 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 3,47 (q, J = 6,52 Hz, 2 H), 3,24 (q, J = 6,36 Hz, 2 H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en donde:

L representa  $-C(=O)-$  o  $-S(=O)_m-$ , y m representa 1 o 2;

cualquiera de:

10  $R^1$  representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono-amino-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterociclil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, o  $-CR^7R^8$ , en donde  $R^7$  representa fenil-alquilo de 0 a 5 átomos de carbono y  $R^8$  representa dialquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y heterociclilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^9$ ,

$R^2$  representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

o

30  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, el cual opcionalmente comprende un miembro de heteroátomo del anillo adicional seleccionado a partir de N y O, y en donde este anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de  $R^9$ ;

$R^3$  y  $R^4$  representan independientemente hidrógeno o metilo;

n representa 0 o 1;

35  $R^5$  y  $R^6$  representan independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, o metoxilo;

40  $R^9$  representa ciano, amino, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, alquino de 2 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos



- de carbono-carbonil-amino, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterocicliil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y heterocicliilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de R<sup>10</sup>; y
- R<sup>10</sup> representa metilo, metoxilo o halógeno.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L representa -C(=O)-.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, heteroaril-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, heterocicliil-alquilo de 0 a 6 átomos de carbono, en donde la fracción de heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos individualmente seleccionados a partir de N, O, y S, o -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> representa fenil-alquilo de 0 a 5 átomos de carbono y R<sup>8</sup> representa dialquilo de 1 a 2 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en donde cualquiera de las fracciones de cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, y heterocicliilo está opcionalmente sustituida por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de R<sup>9</sup>.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n representa 0.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> individualmente representan hidrógeno o flúor.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de:
- N,N-dimetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-metil-2-[4-(5-(trifluoro-metil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;

- N,N-dimetil-2-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;
- N-isopropil-2-[4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;
- N-butil-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida;
- N-(2-metoxi-etil)-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida;
- 5 2-(2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamido)-acetato de etilo;
- 1-morfolino-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-etanona;
- 1-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-etanona;
- N-metoxi-N-metil-2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-acetamida;
- N-etil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 10 N-(2-idroxi-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-etil-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-idroxi-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-metoxi-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(3-idroxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 15 N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-ciclopropil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-isopropil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(3-metoxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-fluoro-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 pirrolidin-1-il-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- N-isopropil-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-ciclobutil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(ciclopropil-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-isobutil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 (R)-N-(1-idroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-ciclopentil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(pentan-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- morfolino(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- 30 piperidin-1-il-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;
- N-ciclohexil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

- N-fenil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 (4-metil-piperazin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 N-(2-(dimetil-amino)-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 5 (4-(dimetil-amino)-piperidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 N-(3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(4-(dimetil-amino)-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 (4-fenil-piperazin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 (4-bencil-piperidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 10 N-(4-(morfolino-metil)-bencil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-fenil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-bencil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(piridin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 15 N-((1-metil-piperidin-4-il)-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 (S)-N-(1-hidroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(2-(dimetil-amino)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(2-(dimetil-amino)-2-oxo-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 20 (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil)-metanona;  
 4-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo;  
 N-(1-hidroxi-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(1-hidroxi-4-metil-pentan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 25 terbutil-éster del ácido 4-[4-(5-(trifluoro-metil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoil-amino]-piperidin-1-carboxílico;  
 (2-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-ciclohexil)-carbamato de terbutilo;  
 N-(2-hidroxi-ciclohexil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 3-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo;  
 N-(2-(metil-amino)-2-oxo-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 30 N-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;  
 N-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

- 3-(4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamido)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo;
- N-(2-metoxi-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(terbutil)-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 5 N-(2-metil-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-fluoro-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-idroxi-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-ciano-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-benzamida;
- 10 N-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piperidin-4-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-amino-ciclohexil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piperidin-2-il-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 15 N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 (R)-N-(1-(dimetil-amino)-4-metil-pentan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-metil-butan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 2-fluoro-N-(1-idroxi-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 (R)-2-fluoro-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-fenil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;

- N-bencil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-etil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(piridin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- 5 N-(ciclohexil-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- (R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-o-tolil-4-(5-trifluoro-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(2-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-m-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- 10 N-(3-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(3-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-p-tolil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(4-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(4-cloro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- 15 N-(2-fluoro-fenil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(3-(dimetil-amino)-propil)-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-(3-(dimetil-amino)-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N,N-dimetil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- N-((1-metil-pirrolidin-3-il)-metil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- 20 N-(3-idroxi-propil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencen-sulfonamida;
- (S)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-3-fenil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-2-metil-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-2-metil-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(dimetil-amino)-propil)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2,6-difluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-2-cloro-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 (R)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

- (R)-2-fluoro-N-(1-(pirrolidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-2-fluoro-N-(1-(piperidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(pirrolidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(piperidin-1-il)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 5 (R)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (S)-N-(1-(dietil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dietil-amino)-3-metil-butan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dietil-amino)-3-metil-butan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(etil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 10 (R)-N-(1-(dipropil-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(isopropil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(metil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(etil-(metil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(dipropil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 15 (R)-2-fluoro-N-(1-(isopropil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-2-fluoro-N-(1-(metil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-N-metil-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(etil-(propil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(etil-(propil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 20 (R)-N-(1-morfolino-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-2-fluoro-N-(1-morfolino-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(1-metil-piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(butil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(butil-(metil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 25 (R)-N-(1-(etil-(isopropil)-amino)-propan-2-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(dietil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- (R)-N-(1-(bencil-(metil)-amino)-propan-2-il)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- 30 N-(2-(metil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;
- N-(2-(fenil-amino)-etil)-4-(5-(trifluoro-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente farmacéutico activo, en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento o en la prevención de neurodegeneración, atrofia muscular o síndrome metabólico.

10 13. Una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda sustancia de fármaco, para su administración simultánea o en secuencia.