

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 556**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61K 31/433** (2006.01)

**A61K 31/4427** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2013** **E 13724172 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 2855488**

54 Título: **Derivados de imidazo-oxadiazol e imidazo-tiadiazol**

30 Prioridad:

**05.06.2012 EP 12170840**

**05.06.2012 US 20126165544 P**

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

**13.09.2016**

73 Titular/es:

**ARES TRADING SA (100.0%)**  
**Zone Industrielle de l'Ouriettaz**  
**1170 Aubonne, Vaud, CH**

72 Inventor/es:

**QUATTROPANI, ANNA y**  
**SWINNEN, DOMINIQUE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 582 556 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 imidazo-oxadiazol e imidazo-tiadiazol

5 La presente invención proporciona derivados de imidazo-oxadiazol e imidazo-tiadiazol útiles como agentes reductores de amiloide beta. La invención se refiere además a procedimientos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a su uso en el tratamiento de amiloidosis y enfermedades neurodegenerativas que incluyen pero no se limitan a enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por pérdida de memoria, de cognición y de estabilidad del comportamiento. EA afecta al 6-10% de la población de más de 65 años y hasta el 50% de más de 85. Es la principal causa de demencia y la tercera causa principal de muerte tras enfermedad cardiovascular y cáncer. En la actualidad, no existen tratamientos eficaces para la EA y el tratamiento se limita al uso de agentes sintomáticos tales como el inhibidor de colinesterasa, donepezilo (Aricept®, Pfizer). El coste neto total relacionado con EA en los EE.UU. supera los 100 mil millones de dólares al año.

15 EA se caracteriza a nivel patológico por la presencia de lesiones específicas en las regiones límbicas y corticales del cerebro. Estas incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten en proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos amiloide-beta en forma de placas de amiloide (placas seniles). Los principales componentes de las placas de amiloide plaques son péptidos amiloide-beta (A-beta, Abeta o A $\beta$  de diversas longitudes (39-42 aminoácidos). Se cree que una variante de los mismos, que es el péptido A $\beta$ 1-42 (Abeta1-42, A $\beta$ 42), es la principal especie patógena en el cerebro con EA y puede actuar como simiente para la formación de placas de amiloide. Otra variante es el péptido A $\beta$ 1-40 (Abeta1-40, A $\beta$ 40).

20 La identificación de mutaciones en la proteína precursora de beta-amiloide (beta-APP,  $\beta$ -APP o APP), los genes de presenilina-1 (PS-1) y presenilina-2 (PS-2) que aumentan la producción de A $\beta$  y conducen a formas familiares de aparición temprana de EA han proporcionado un fuerte respaldo a la "hipótesis de la cascada del amiloide" de EA (Hardy, 2006 Curr Alzheimer Res. 3(1):71-73; Tanzi y Bertram, 2005 Cell 120, 545-555) y a enfoques terapéuticos que seleccionan como diana la producción de A $\beta$ .

Están surgiendo nuevos datos sobre el papel desempeñado por los péptidos A $\beta$  en otras enfermedades incluyendo, pero sin limitarse a síndrome de Down (SD), deterioro cognitivo leve (DCL), angiopatía amiloide cerebral (AAC), miositis por cuerpos de inclusión (MCI) y degeneración macular asociada a la edad. Así, los agentes reductores de A $\beta$  podrían ser beneficiosos para el tratamiento de diversas patologías en las que están implicados péptidos A $\beta$ .

30 Los péptidos A $\beta$  se generan tras el procesamiento proteolítico de APP. La generación de péptidos A $\beta$  está regulada por al menos dos actividades proteolíticas denominadas enzima 1 de escisión de APP en el sitio  $\beta$  (BACE-1) y  $\gamma$ -secretasa. APP se escinde inicialmente por BACE-1 en el extremo N-terminal (enlace Met-Asp) del dominio A $\beta$  lo que conduce a la secreción de APP $\beta$  soluble (APP $\beta$ s) y la retención de un fragmento carboxilo-terminal unido a membrana de 12 kDa (CTF $\beta$ ). Este último se escinde posteriormente por  $\gamma$ -secretasa para generar péptidos A $\beta$  de longitud variable y un dominio intracelular de APP (AICD).

40 BACE-1 es una proteasa aspártica transmembrana de tipo I que comprende un gran dominio extracelular que contiene el sitio activo catalítico, un único dominio transmembrana y una cola citoplasmática corta [Hussain *et al.* 1999 Mol. Cell Neurosci. 14(6):419-427]. La actividad  $\gamma$ -secretasa reside dentro de un complejo multiproteico que contiene al menos cuatro componentes: un heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, fenotipo defectuoso de la faringe anterior 1 (Aph-1) y potenciador de presenilina 2 (Pen-2). El heterodímero de PS consiste en los fragmentos amino y carboxilo-terminal generados mediante endoproteólisis de PS y los dos aspartatos en el sitio catalítico están en la superficie de contacto de este heterodímero.

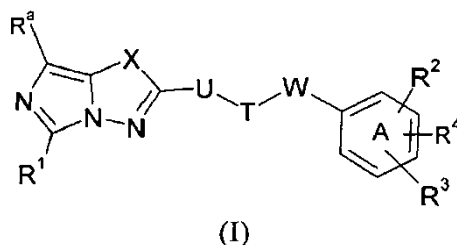
45 Los enfoques terapéuticos para reducir la producción de A $\beta$  incluyen pero no se restringen a la inhibición o modulación de BACE-1 y la actividad  $\gamma$ -secretasa (Albert, 2009 Prog Med Chem. 48: 133-61; Behr, 2008 Curr Top Med Chem. 8: 34-37; Panza *et al.* 2011 Curr Med Chem. 18(35): 5430-5447). Sin embargo, debido al papel fundamental que desempeña la  $\gamma$ -secretasa en la proteólisis intramembrana de otras proteínas, el desarrollo clínico de inhibidores de  $\gamma$ -secretasa se vio dificultado por toxicidades basadas en el mecanismo (Schor, 2011 Ann Neurol. 69: 237-239).

50 Los documentos WO 94/25029 A2, WO 02/102800 A1, WO 02/066480 A2, WO 03/068754 A1, WO 2004/013140 A1 dan todos a conocer compuestos que actúan frente al Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas y que tienen un biciclo que contiene N (con un sistema de anillos bicíclico de 5 y 6 miembros) que se une a un anillo de fenilo a través de un grupo de unión que contiene amina o amida.

Existe una fuerte necesidad de compuestos novedosos que disminuyan la producción de A $\beta$ , abriendo de ese modo nuevas vías para el tratamiento de EA. Es un objeto de la presente invención proporcionar tales compuestos novedosos.

Sumario de la invención

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



en la que

X indica O o S,

U se selecciona de

10 (i) un anillo de fenilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CN

15 (ii) un sistema heterocíclico insaturado o aromático de 5 ó 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CN,

(iii) un enlace sencillo.

T indica -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>CO-, -CONR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>-CO-NR<sup>5</sup>-, -CO-

W se selecciona de

20 (i) un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que de 1 a 2 átomos de H pueden reemplazarse por un anillo de fenilo, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>,

(ii) un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que 1 grupo CH<sub>2</sub> se reemplaza por un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros,

(iii) un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que 1 grupo CH<sub>2</sub> se reemplaza por

- un anillo de fenilo opcionalmente condensado con el anillo de fenilo A,

25 - un sistema heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, o

- un sistema heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico de 6 miembros saturado, u opcionalmente condensado con el anillo de fenilo A,

- y en el que otro grupo CH<sub>2</sub> que no está unido a T se reemplaza opcionalmente por -O- o NR<sup>5</sup>.

30 (iv) un enlace sencillo,

R<sup>5</sup> es H o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,

R<sup>1</sup> indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

R<sup>a</sup> indica H, CN, halógeno, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de H pueden reemplazarse por halógenos, alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de H pueden reemplazarse por halógenos,

5 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente unos de otros de CN, halógeno, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de H pueden reemplazarse por halógenos, alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de H pueden reemplazarse por halógenos, así como solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

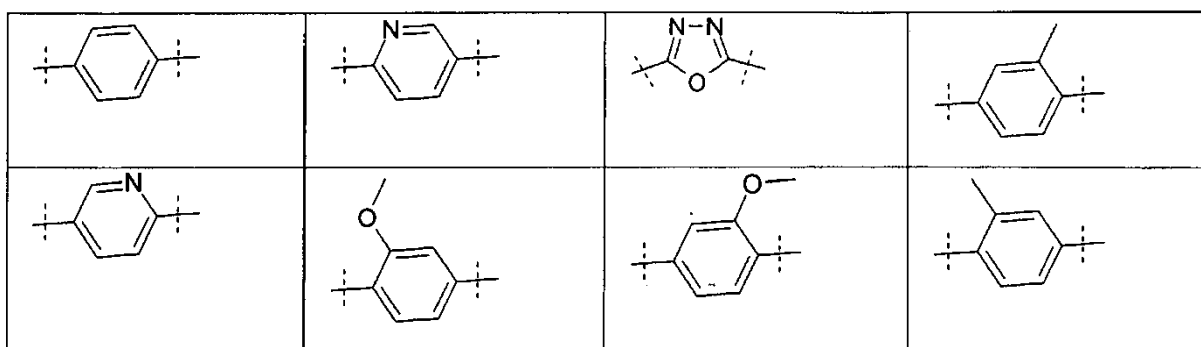
10 Cuando se menciona un sustituyente varias veces en un grupo, como R<sup>5</sup> en T, cada uno de los sustituyentes adopta independientemente el significado facilitado anteriormente.

La presente invención se refiere además a un conjunto o un kit que consiste en envases independientes de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o fórmulas relacionadas y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y

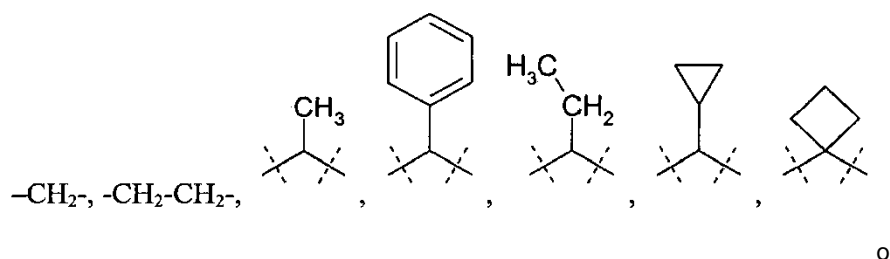
(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

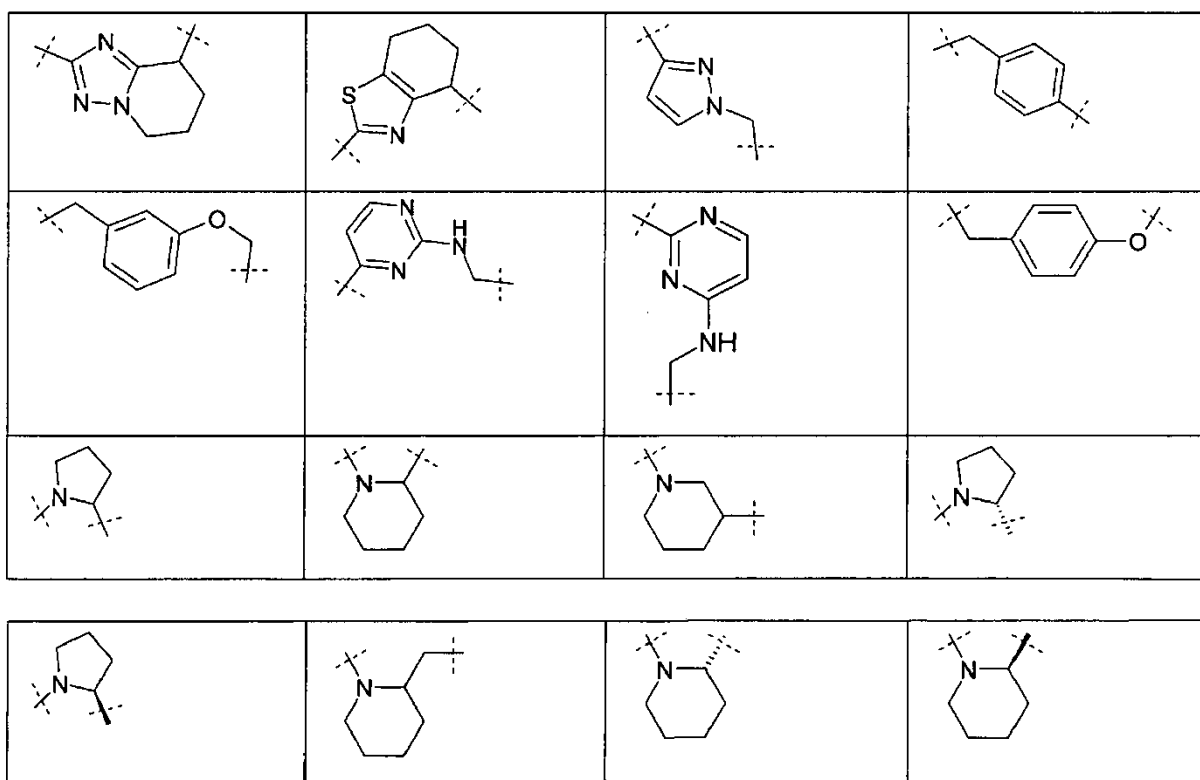
15 En una realización preferida, U en los compuestos de fórmula (I) se selecciona de los siguientes grupos:



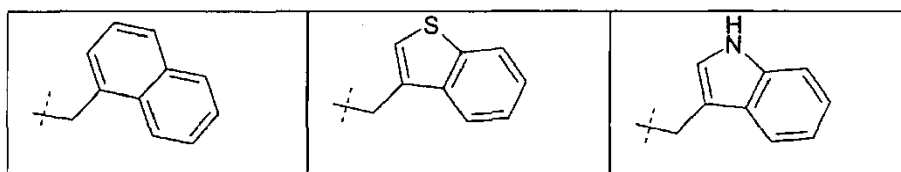
En otra realización, U es un enlace sencillo.

En otra realización, W en la fórmula (I) indica uno de los siguientes grupos:



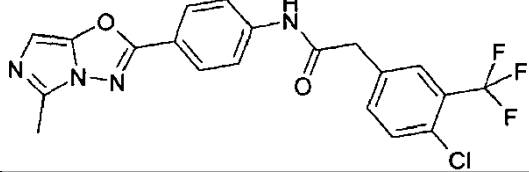
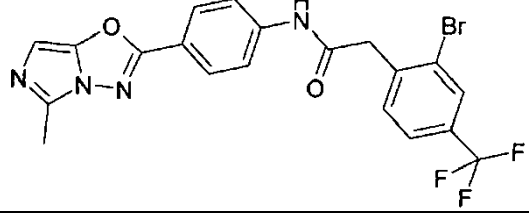
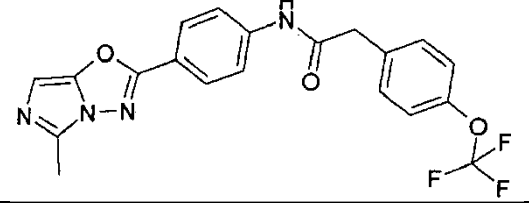
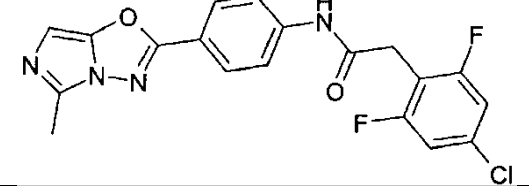
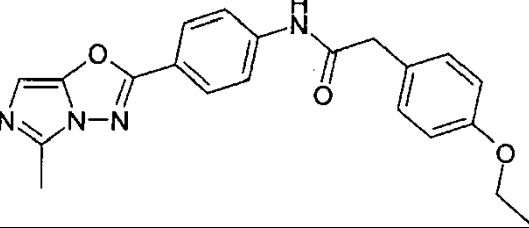
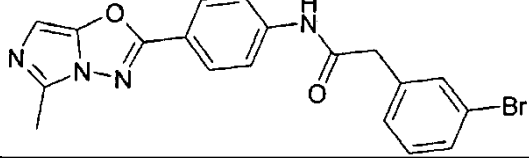
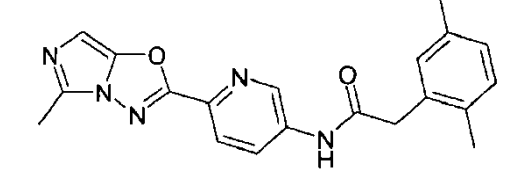
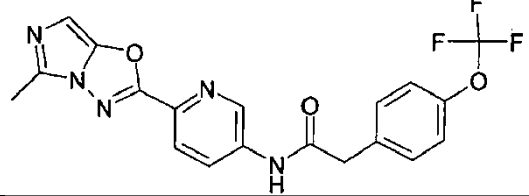


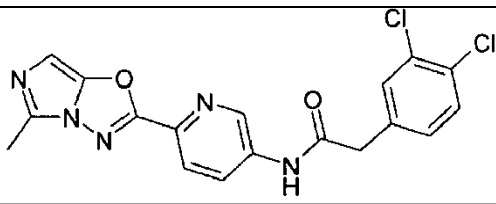
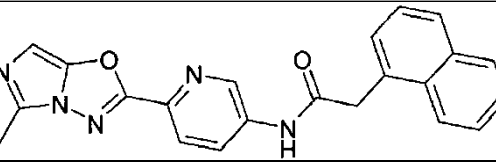
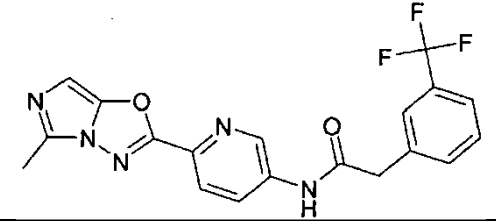
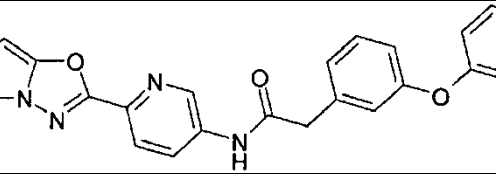
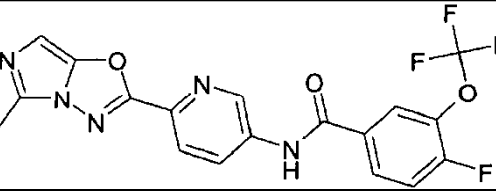
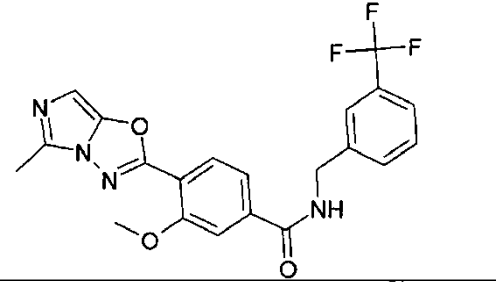
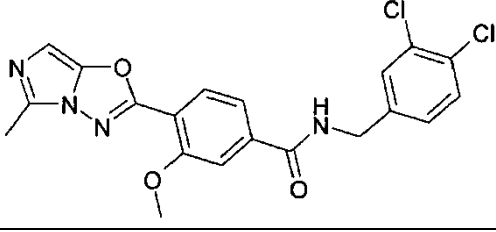
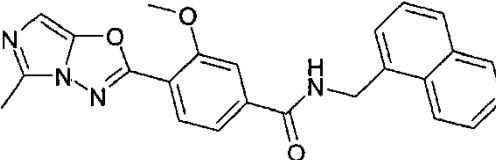
Alternativamente, el grupo W-A indica uno de los siguientes grupos:

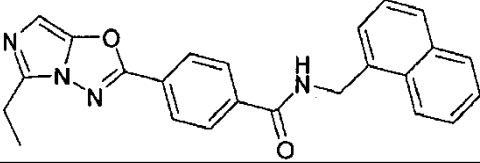
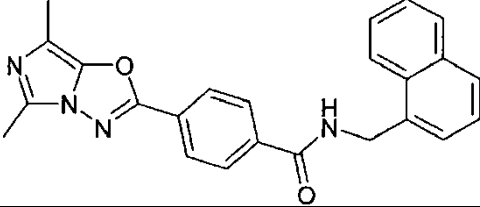
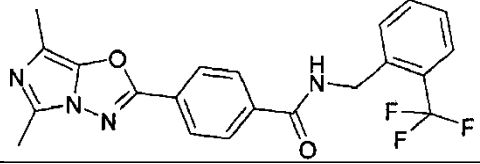
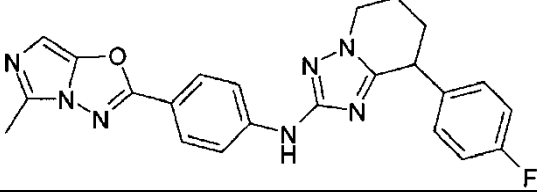
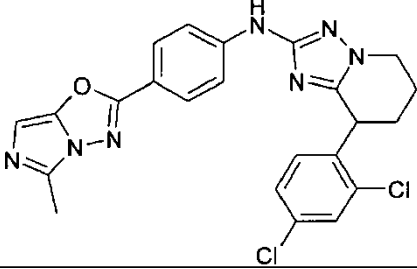
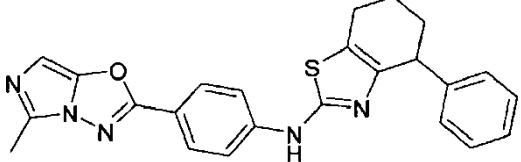
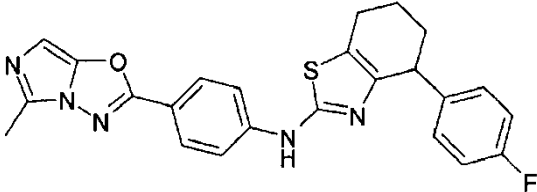
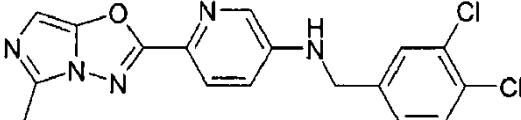


5 Los compuestos preferidos de la presente invención son los siguientes:

N.º de ej.	Estructura
1	
2	
3	

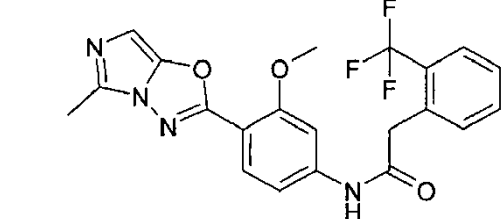
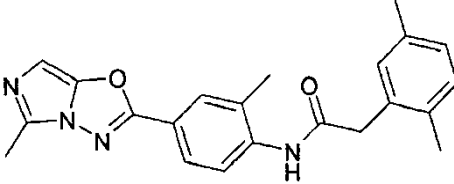
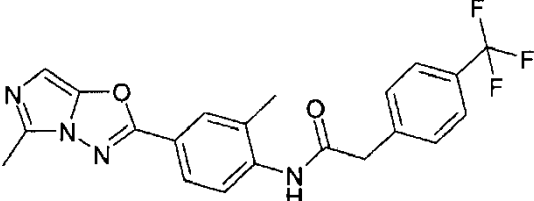
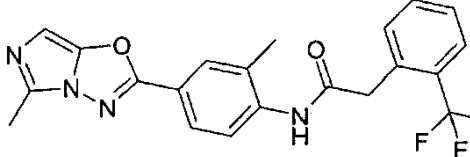
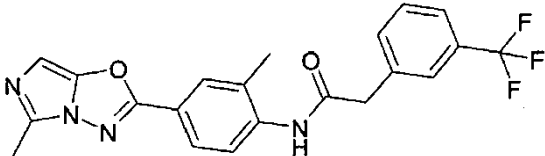
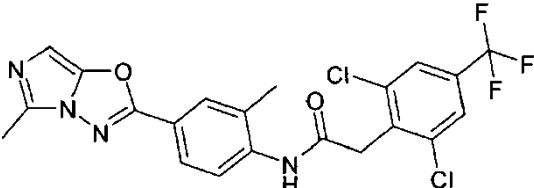
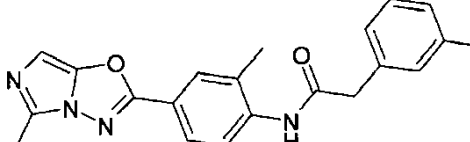
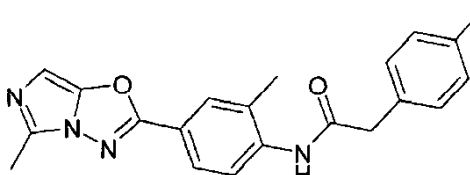
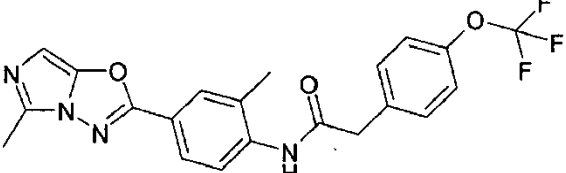
N.º de ej.	Estructura
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

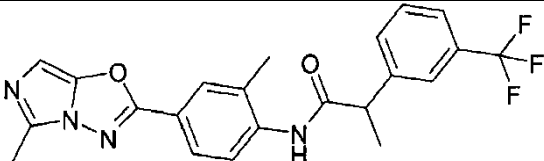
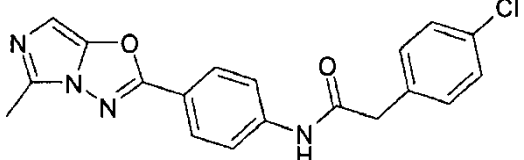
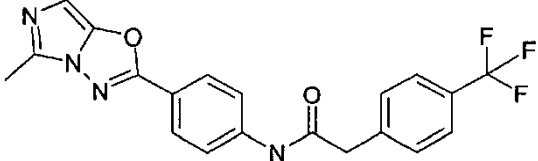
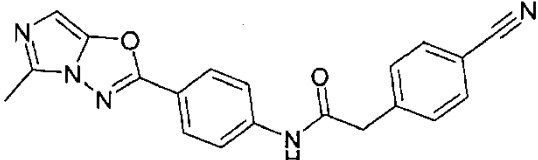
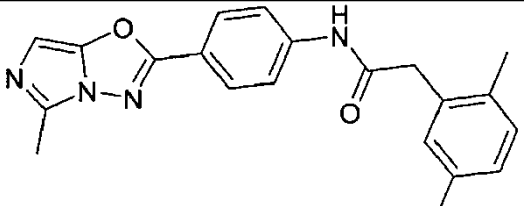
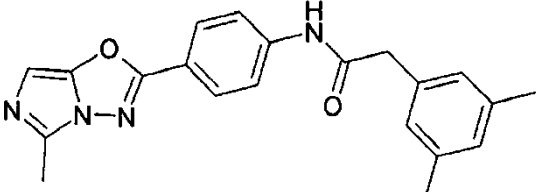
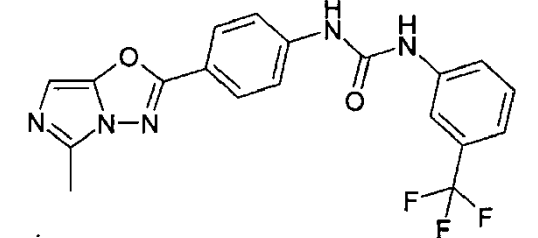
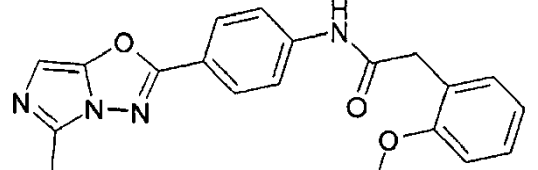
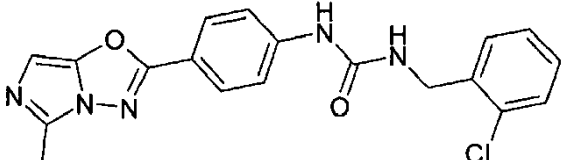
N.º de ej.	Estructura
12	
13	
14	
15	
16	
18	
19	
20	

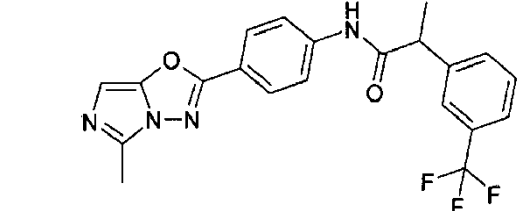
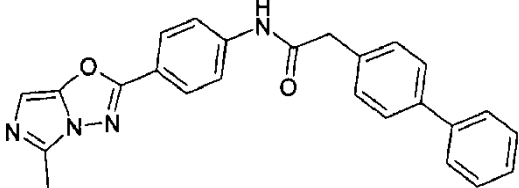
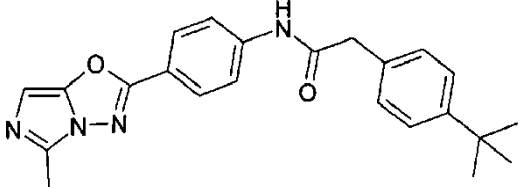
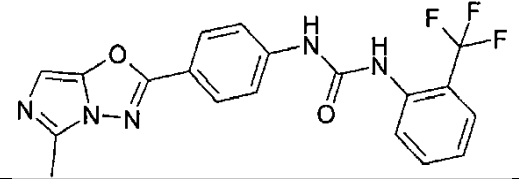
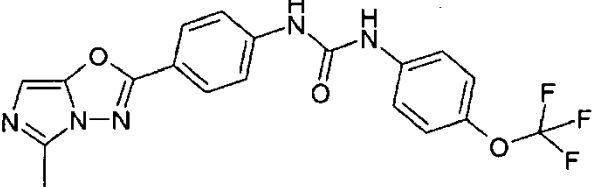
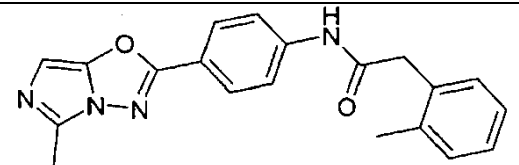
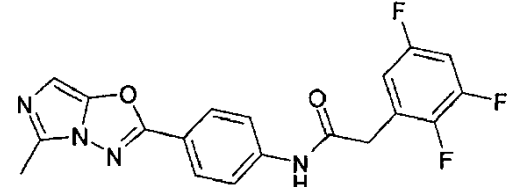
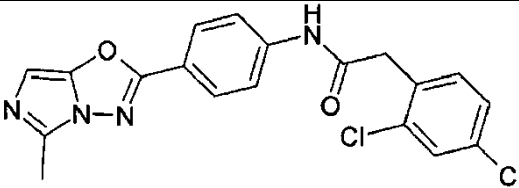
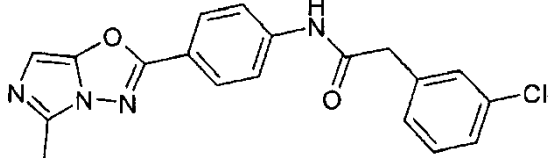
N.º de ej.	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	



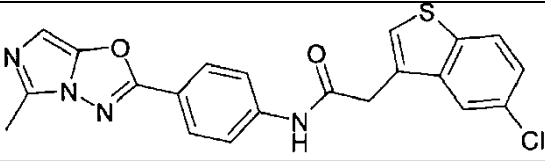
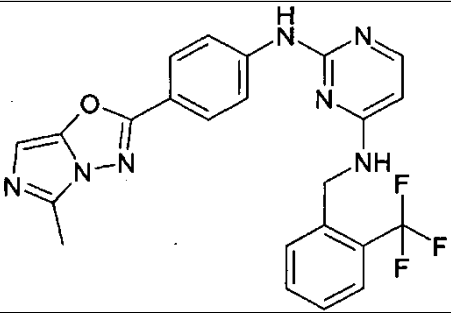
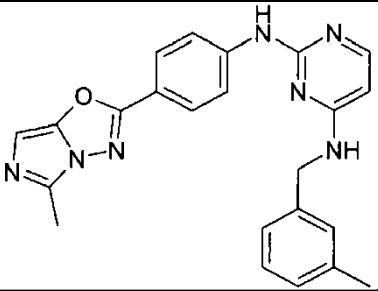
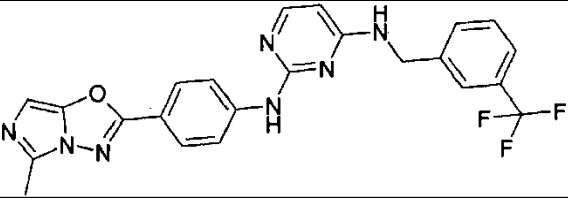
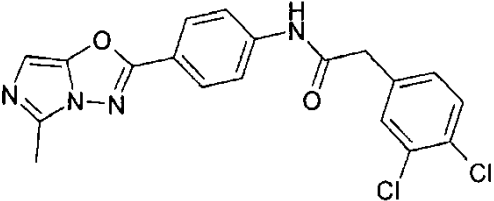
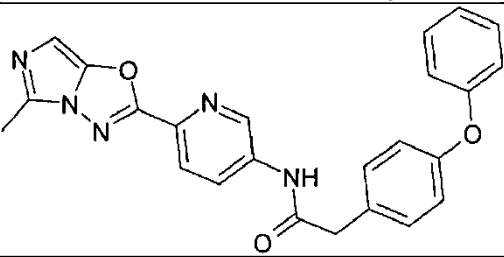
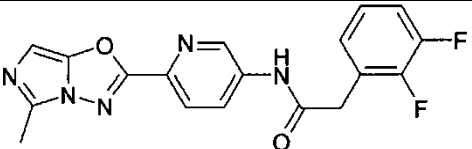
N.º de ej.	Estructura
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

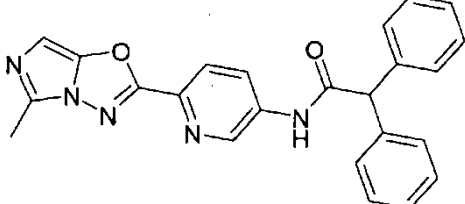
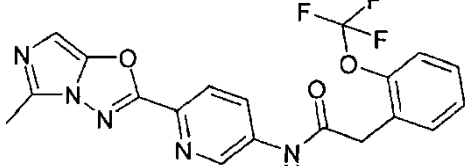
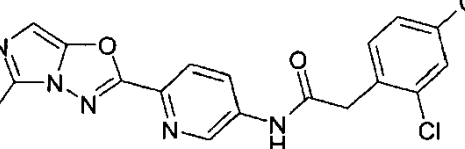
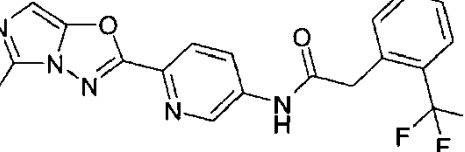
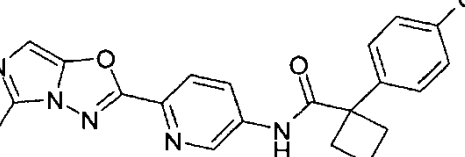
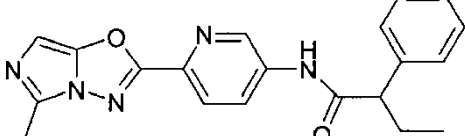
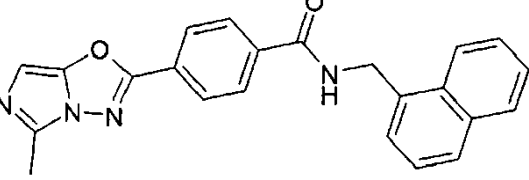
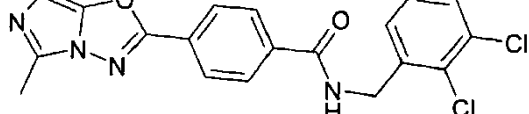
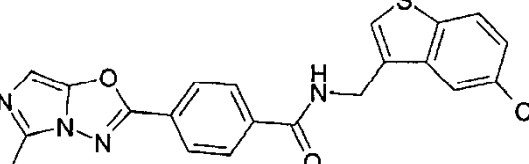
N.º de ej.	Estructura
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

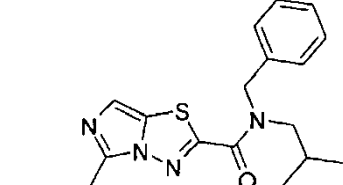
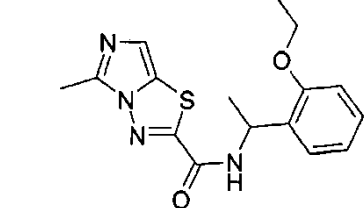
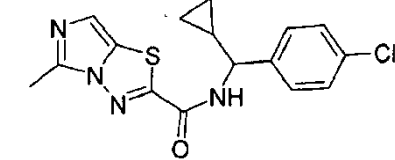
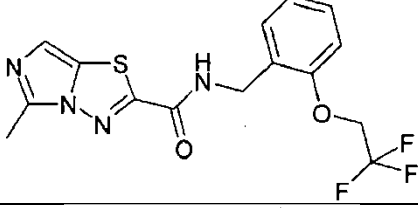
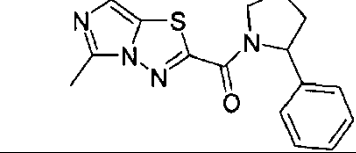
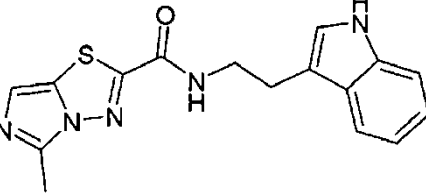
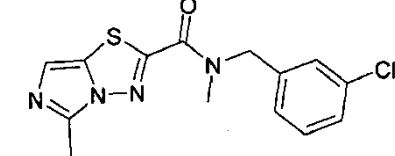
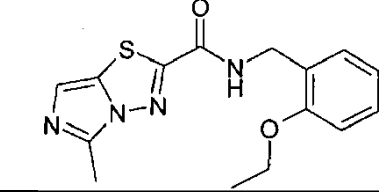
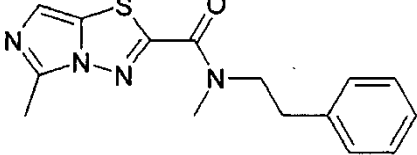
N.º de ej.	Estructura
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

N.º de ej.	Estructura
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

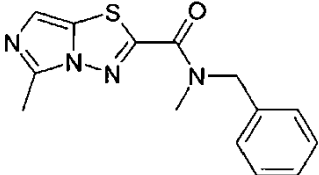
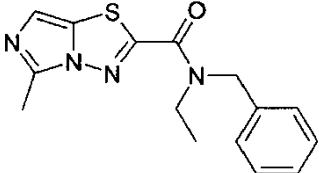
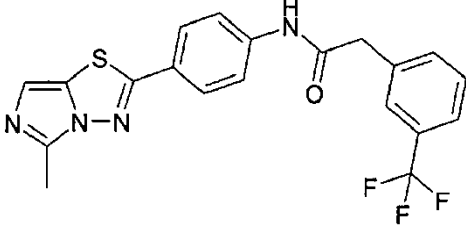
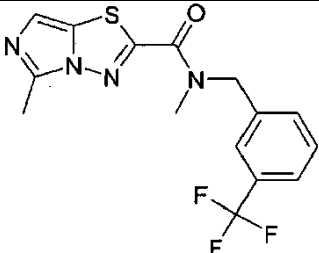
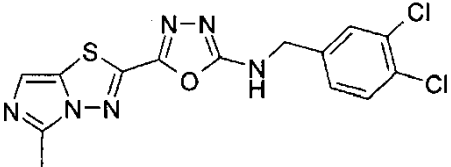
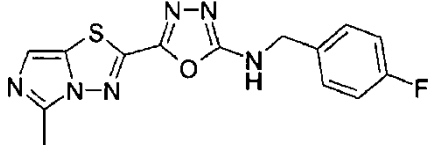
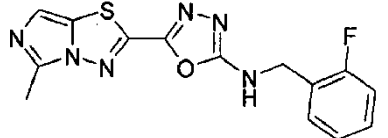
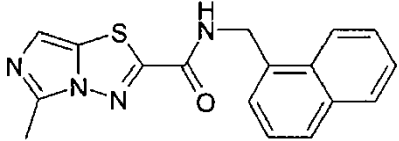
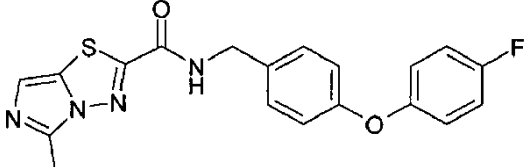
N.º de ej.	Estructura
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

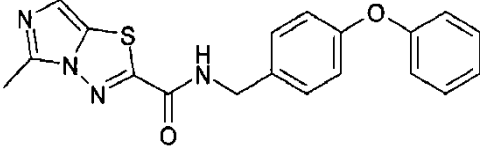
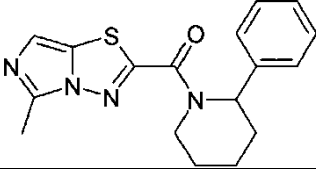
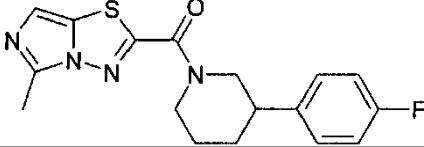
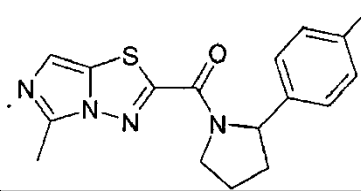
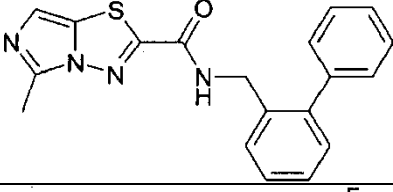
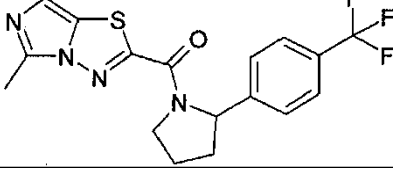
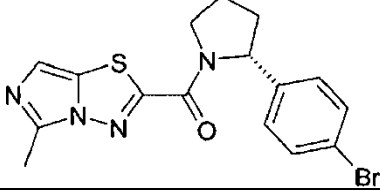
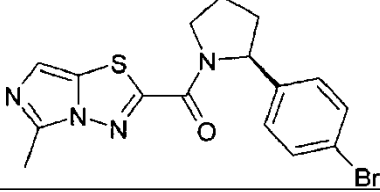
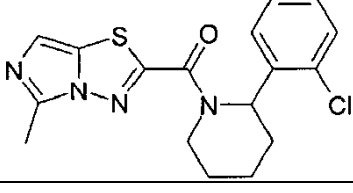
N.º de ej.	Estructura
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

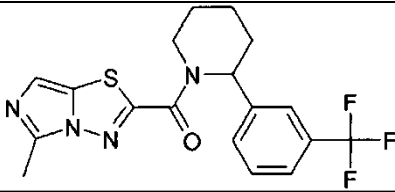
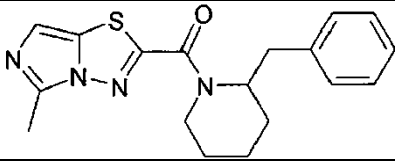
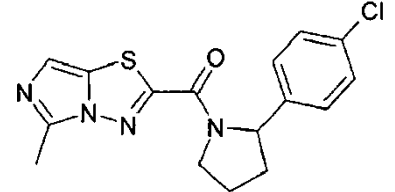
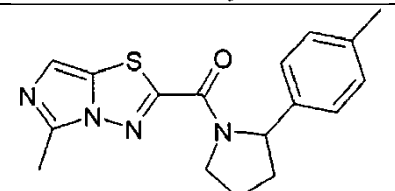
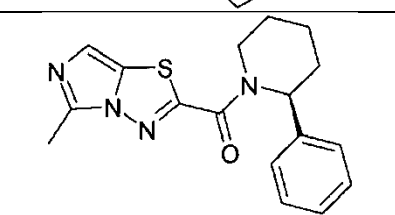
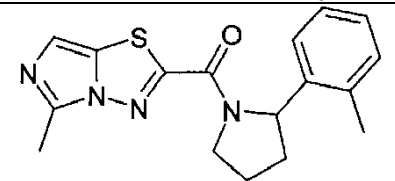
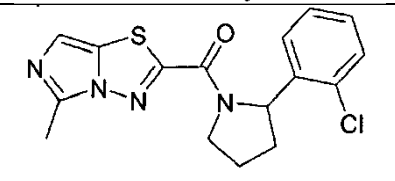
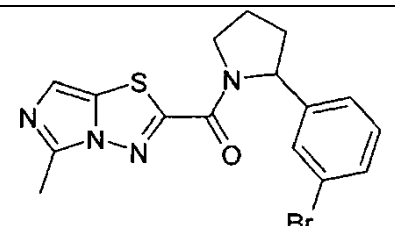
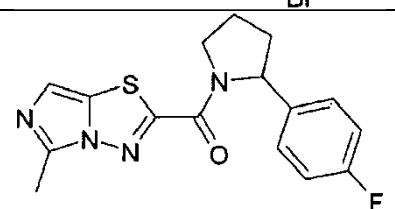
N.º de ej.	Estructura
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

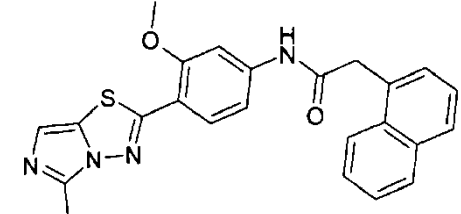
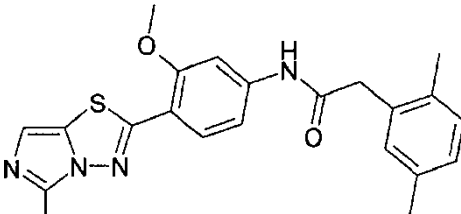
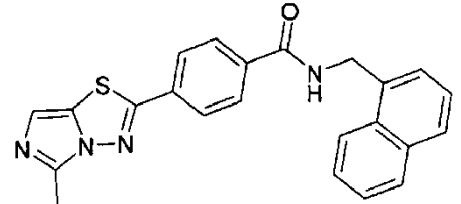
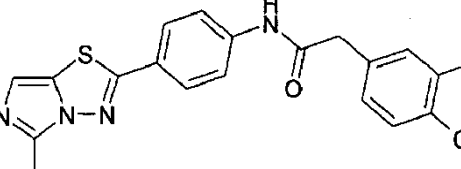
N.º de ej.	Estructura
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	



N.º de ej.	Estructura
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

N.º de ej.	Estructura
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

N.º de ej.	Estructura
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

N.º de ej.	Estructura
125	
126	
127	
128	

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

- ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), mM (micromolar), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro),  $\mu$ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfina)-1,1'-binaftaleno), BOC (terc-butoxi-carbonilo), CBZ (carbobenzoilo), CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado), CD<sub>3</sub>OD (metanol deuterado), CH<sub>3</sub>CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DABAL-Me<sub>3</sub> (aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), dppf (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropil-etil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d<sub>6</sub> (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et<sub>2</sub>O (diel éter), EtOH (etanol), Fmoc (fluorenilmetiloxycarbonilo), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio), CL (cromatografía de líquidos), MD Autoprep (HPLC preparativa dirigida por masas), MeOH (metanol), MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio), NMI (N-metil-imidazol), EM (espectrometría de masas), MTBE (metil terc-butil éter), Mtr. (4-Metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo), MW (microondas), NBS (N-bromosuccinimida), NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato de sodio), NaBH<sub>4</sub> (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), POA (fenoxiacetato), Py (piridina), PyBOP® (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), T.A. (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SFC (cromatografía con fluidos supercríticos), SPE (extracción en fase sólida), T3P (anhídrido propilfosfónico), TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), CCF (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

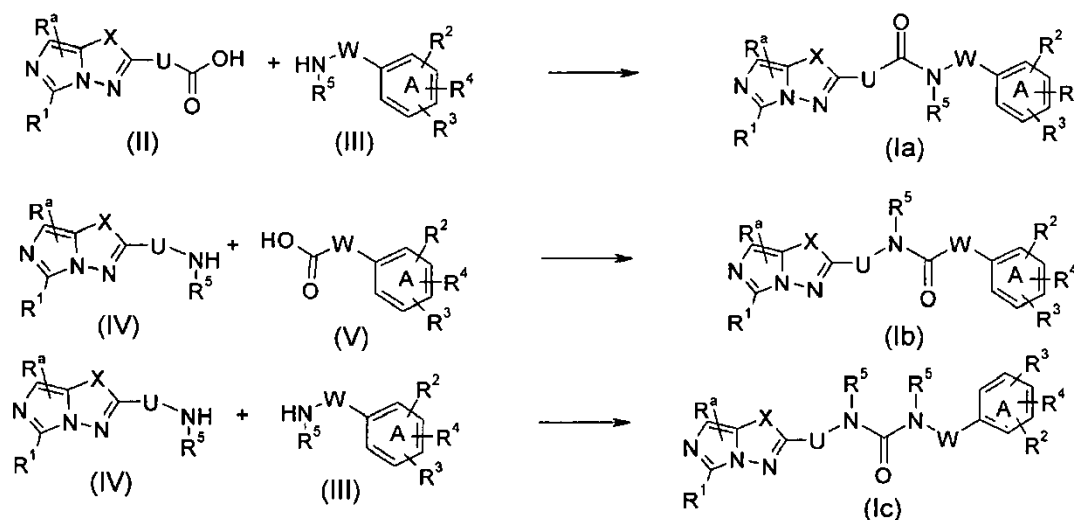
En general, los compuestos de imidazo-oxadiazol e imidazo-tiadiazol según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si tales materiales de partida no están disponibles comercialmente, pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula, apreciando tales factores los expertos habituales en la técnica. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos a continuación en el presente documento en los ejemplos pueden emplearse para preparar compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. Las condiciones de reacción representadas en los siguientes esquemas, tales como temperaturas, disolventes, o co-reactivos, se

facilitan como ejemplos únicamente y no son limitativos. Se apreciará que cuando se facilitan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas, tiempo, moles de reactivos, disolventes de reacción etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales a menos que se defina de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero tales condiciones puede determinarlas el experto en la técnica, usando procedimientos de optimización de rutina. Para todos los métodos de protección y desprotección, véanse Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

Dependiendo de la naturaleza de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ , A, T, U, W y X, pueden seleccionarse diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el procedimiento ilustrado en los siguientes esquemas,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ , A, T, U, W y X, son tal como se definieron anteriormente en la descripción a menos que se mencionen de otro modo.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ia), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ , A, U, W y X se definen como anteriormente y T es  $-\text{CONR}^5$ -, a partir de un ácido carboxílico de fórmula (II), en el que  $R^1$ ,  $R^a$ , U y X se definen como anteriormente y una amina (III), en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A y W se definen como anteriormente, usando condiciones de acoplamiento que conocen bien los expertos en la técnica. Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (Ib), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^a$ , A, U, W y X se definen como anteriormente y T es  $-\text{NR}^5\text{CO}-$ , a partir de una amina de fórmula (IV), en la que  $R^1$ ,  $R^a$ , U y X se definen como anteriormente y un ácido carboxílico (V), en el que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A y W se definen como anteriormente, usando condiciones de acoplamiento que conocen bien los expertos en la técnica (esquema 1).

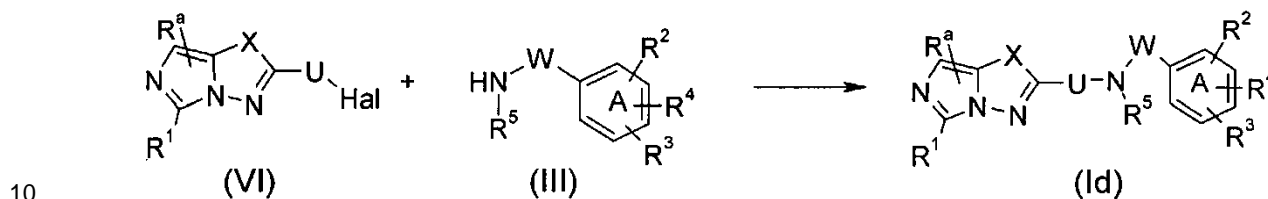
Esquema 1



Pueden usarse agentes de acoplamiento convencionales, tales como HATU, EDC, T3P o cloroforniato de isobutilo en presencia o no de una base tal como DIEA, TEA o NMM en un disolvente adecuado tal como DCM, DCE, THF o DMF a una temperatura que se eleva desde aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  hasta  $100^\circ\text{C}$ , durante un tiempo de 30 minutos a unas cuantas horas. Alternativamente, el derivado de ácido carboxílico (II) o (V) puede transformarse en el cloruro de acilo correspondiente y acoplarse con la amina (III) o (IV) respectivamente, usando condiciones y métodos que conocen bien los expertos en la técnica, en presencia de una base tal como piridina, TEA o DIEA en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva desde aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  hasta T.A., preferiblemente a T.A., durante una cuantas horas, proporcionando compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) respectivamente. Por otro lado, el derivado de ácido carboxílico (II) o (V) puede transformarse en el éster alquílico correspondiente, tal como éster metílico, y acoplarse con los derivados de amina (III) o (IV) respectivamente, en presencia o no de  $\text{AlMe}_3$  en DCE o aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano en THF, a una temperatura que se eleva desde aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  hasta  $100^\circ\text{C}$  durante unas cuantas horas, proporcionando compuestos de fórmula (Ia) y (Ib), respectivamente. Pueden prepararse alternativamente compuestos de fórmula (Ic), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^a$ , A, U, W y X se definen como anteriormente y T es  $-\text{NR}^5\text{CONR}^5$ -, a partir de una amina de fórmula (IV), en la que  $R^1$ ,  $R^a$ , U y X se definen como anteriormente y una amina (III), en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A y W se definen como anteriormente, usando condiciones de acoplamiento que conocen bien los expertos en la técnica (esquema 1). En condiciones de reacción típicas, pero no limitadas a ellas, se hace reaccionar la amina (III) con CDI, seguido por la adición de amina (IV). Alternativamente, puede estar disponible comercialmente un isocianato derivado de la amina (III) y usarse directamente en la reacción con la amina (IV).

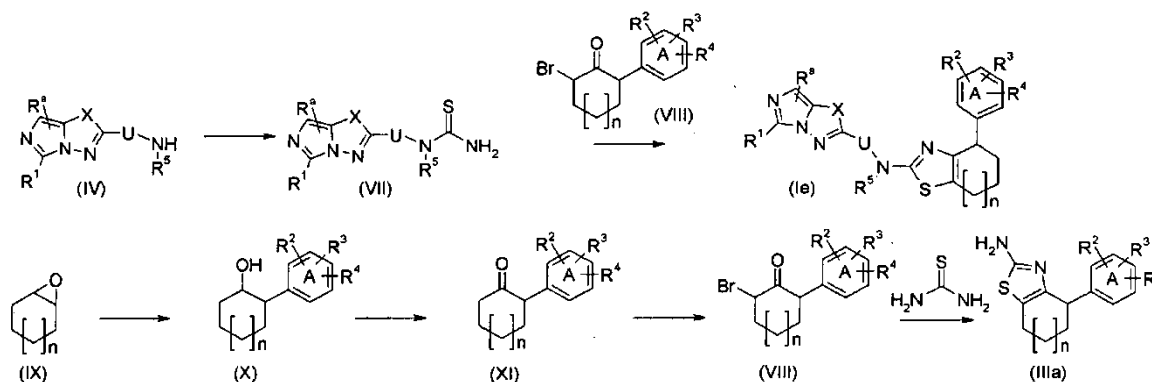
Pueden prepararse compuestos de fórmula (Id), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ , A, U, W y X se definen como anteriormente y T es  $-NR^5-$ , a partir del producto intermedio (VI), en el que  $R^1$ ,  $R^a$ , U y X se definen como anteriormente y Hal es un halógeno tal como I, Br, Cl o éster de sulfonato, y una amina (III), en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^a$ , A y W se definen como anteriormente, a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal, tal como la reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald (esquema 2). En un procedimiento típico, pero no limitado al mismo, se calientan el producto intermedio (VI) y la amina (III) en un disolvente adecuado, tal como dioxano, en presencia de una base, tal como  $Cs_2CO_3$ , y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio, tal como  $Pd_2dba_3$ , con Xantphos como ligando.

Esquema 2



Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ie), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ , A, U y X se definen como anteriormente y T es  $-NR^5-$ , W es un bicyclo que contiene tiazol y  $n = 0 - 2$ , a partir de la tiourea (VII), en la que  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^a$ , U y X se definen como anteriormente, y la  $\alpha$ -halocetona (VIII), en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A y n se definen como anteriormente (esquema 3). Se prepara la tiourea (VII) a partir de la amina (IV), usando condiciones que conoce bien un experto en la técnica, tales como pero sin limitarse a, reacción con 1,1'-tiocarbonildi-2-(1H)-piridona seguido por la adición de amoníaco metanólico. La  $\alpha$ -halocetona (VIII) puede prepararse fácilmente mediante varios métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como pero sin limitarse a, un procedimiento en tres etapas, adición nucleófila al epóxido (IX), oxidación del alcohol (X) seguido por la  $\alpha$ -bromación de la cetona (XI) resultante, proporcionando la  $\alpha$ -bromocetona (VIII). Alternativamente, la  $\alpha$ -bromocetona (VIII) puede transformarse en un bicyclo que contiene 2-aminotiazol (IIIa) que puede acoplarse con el producto intermedio (VI), tal como se representó previamente en el esquema 2.

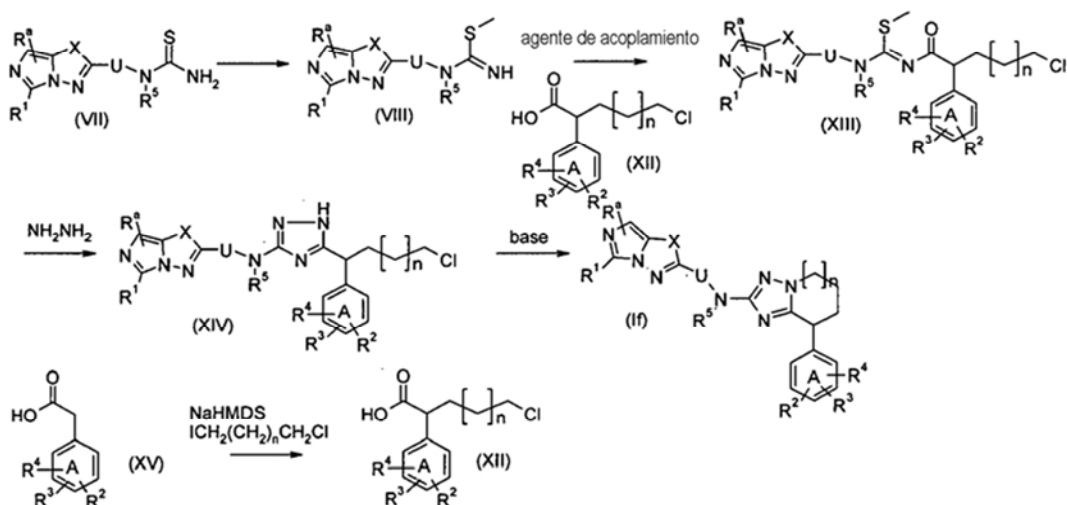
Esquema 3



Pueden prepararse compuestos de fórmula (If), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ , A, U y X se definen como anteriormente y T es  $-NR^5-$ , W es un bicyclo que contiene triazol y  $n = 0 - 2$ , tal como se representa en el esquema 4. La alquilación de la tiourea (VII) con yoduro de metilo proporciona entonces las metil-isotiureas (VIII). Los productos intermedios (VIII), en los que  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^a$ , U y X se definen como anteriormente, se acoplan usando métodos convencionales, a ácidos carboxílicos funcionalizados, tales como los ácidos (XII), en los que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A y n se definen como anteriormente, para proporcionar las aciltiureas (XIII). El tratamiento del producto intermedio (XIII) con hidrazina proporciona el triazol de fórmula (XIV). El triazol (XIV) experimenta alquilación intramolecular usando base de Hünig y yoduro de sodio en un disolvente tal como acetona o usando una base inorgánica, tal como carbonato de potasio o cesio, y yoduro de potasio en DMF para proporcionar el triazol bicíclico de fórmula (If).

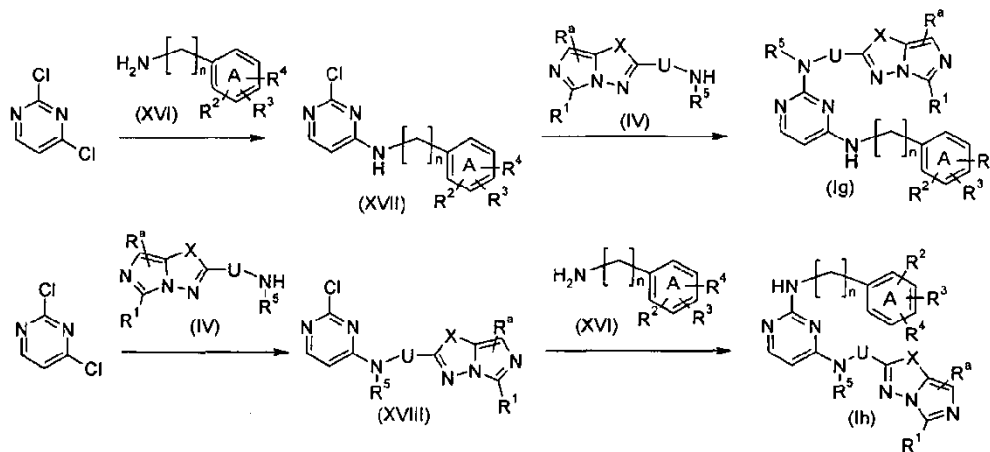
El ácido carboxílico funcionalizado (XII) requerido para la síntesis de los compuestos de fórmula (Ie) puede obtenerse usando métodos de la bibliografía convencionales para los expertos en la técnica. En una variación, el ácido fenilacético (XV) fácilmente pueden monoalquilarse en condiciones básicas con cloroyodoalcanos para proporcionar el ácido funcionalizado (XII) (esquema 4).

Esquema 4



Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ig) e (Ih), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup>, A, U y X se definen como anteriormente, T es -NR<sup>5</sup>-, W es una pirimidina sustituida y n = 0 - 2, tal como se representa en el esquema 5. La aminación de 2,4-dicloropirimidina con compuestos de fórmula (XVI), en los que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup>, A y n se definen como anteriormente, produce el producto intermedio (XVII) que puede hacerse reaccionar adicionalmente con aminas de fórmula (IV), o bien usado condiciones de reacción de S<sub>N</sub>Ar o condiciones de acoplamiento catalizado por metal, produciendo compuestos de fórmula (Ig). Alternativamente, la adición de aminas de fórmula (IV) a 2,4-dicloropirimidina proporciona los productos intermedios (XVIII) que pueden hacerse reaccionar adicionalmente con una amina de fórmula (XVI), produciendo compuestos de fórmula (Ih).

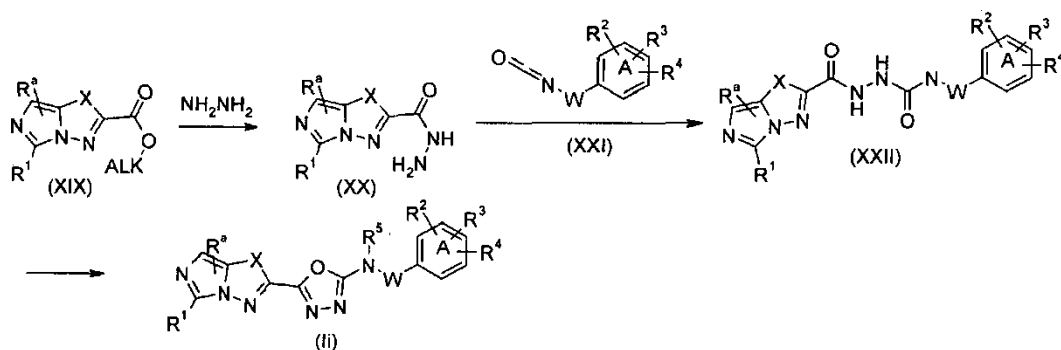
10 Esquema 5



Pueden prepararse compuestos de fórmula (Ii), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup>, A, W y X se definen como anteriormente, U es un oxadiazol y T es -NR<sup>5</sup>-, tal como se representa en el esquema 6. El tratamiento del producto intermedio (XIX), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>a</sup> y X se definen como anteriormente y ALK es un alquilo simple, tal como grupo metilo o etilo, con hidrazina proporcionan la acil-hidrazona (XX). La adición del isocianato (XXI), en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A y W se definen como anteriormente, produce el producto intermedio (XXII) que experimenta ciclación en presencia de, pero sin limitarse a, PPh<sub>3</sub> / CCl<sub>4</sub> / NEt<sub>3</sub> o Tf<sub>2</sub>O / NMI o TsCl / DMAP, a una temperatura que oscila entre 0°C y 120°C.

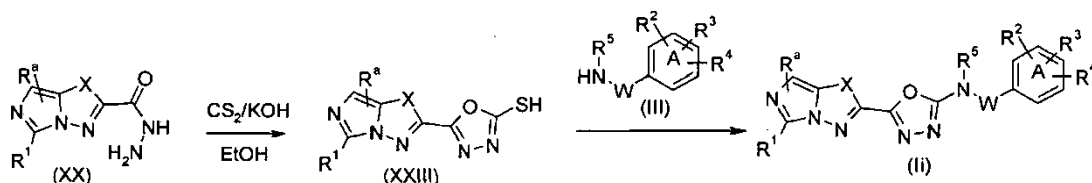
15 Esquema 6

Esquema 6



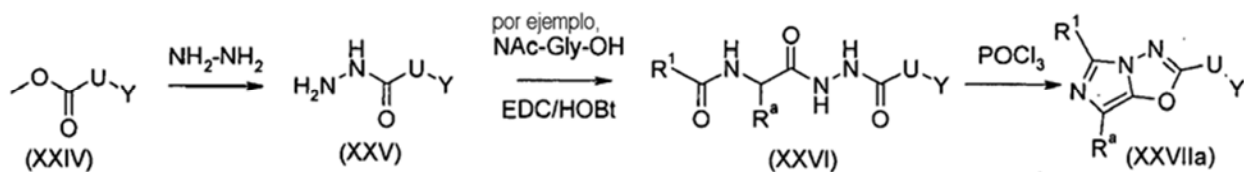
5 Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (ii), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ , A, W y X se definen como anteriormente, U es un oxadiazol y T es  $-NR^5$ , tal como se representa en el esquema 7. La ciclación de la acil-hidrazona (XX) con  $CS_2$  produce los [1,3,4]oxadiazol-2-tioles (XXIII). La adición de la amina (III) proporciona compuestos de fórmula (ii).

Esquema 7



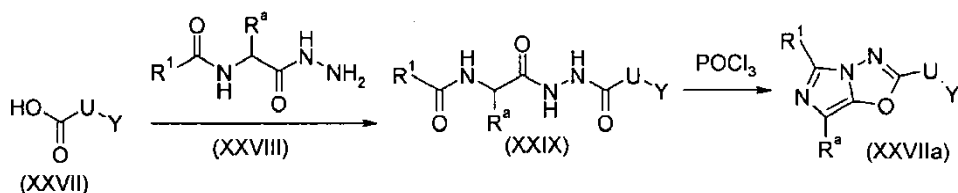
10 Puede prepararse el producto intermedio de imidazooxadiazol (XXVIIa), en el que  $R^1$ ,  $R^a$  y U se definen como anteriormente, X = O e Y es un halógeno tal como Cl, Br o I,  $-COOALK$  o un grupo amino protegido, tal como pero sin limitarse a,  $-NHCOOCH_2Ph$ , siguiendo métodos conocidos por el experto en la técnica. Cuando Y es un halógeno, tal como Cl, Br o I, U no es un enlace sencillo. Se representan condiciones y rutas de síntesis típicas en los esquemas 8 a 10 y se describen a continuación en el presente documento en los ejemplos. Se presenta una alternativa en el esquema 8. El tratamiento del éster (XXIV), en el que U e Y se definen como anteriormente, con hidrazina, proporciona la acil-hidrazona (XXV) (esquema 8). El acoplamiento de la acil-hidrazona (XXV) resultante con aminoácido N-prottegido, tal como pero sin limitarse a, N-acetil-glicina, proporciona el producto intermedio (XXVI). El producto intermedio (XXVI) experimenta ciclación en presencia de un exceso de  $POCl_3$  en MeCN como disolvente, proporcionando los productos intermedios (XXVIIa).

Esquema 8



20 Como método alternativo, el ácido carboxílico de fórmula (XXVII), en el que U e Y se definen como anteriormente, puede acoplarse con la acil-hidrazona (XXVIII), usando condiciones que conocen bien los expertos en la técnica, tales como pero sin limitarse a T3P, proporcionando el producto intermedio (XXIX). El producto intermedio (XXIX) experimenta ciclación con un exceso de  $POCl_3$  en MeCN como disolvente, proporcionando los productos intermedios (XXVIIa).

25 Esquema 9

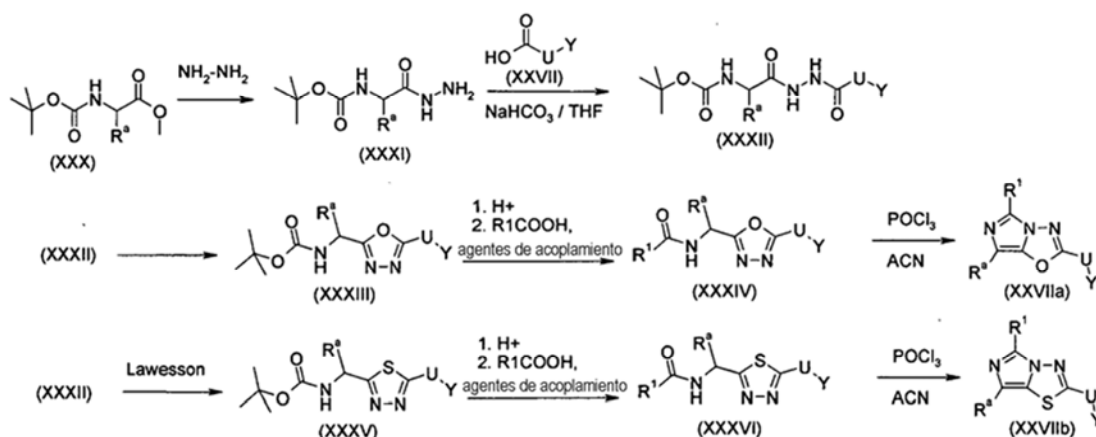




Por otro lado, el tratamiento del aminoéster N-prottegido (XXX), tal como pero sin limitarse a, éster metílico de N-(terc-butoxicarbonil)glicina, con hidrazina proporciona la acil-hidrazona (XXXI). Su acoplamiento con el ácido carboxílico (XXVII), en el que U e Y se definen como anteriormente, proporciona el producto intermedio (XXXII) que produce el oxadiazol (XXXIII) tras tratamiento con  $Tf_2O$  / NMI o APTS /TEA, a una temperatura que oscila entre 0°C y 120°C. La desprotección de amina en (XXXIII), seguida por el acoplamiento con un ácido carboxílico tal como  $R^1COOH$  da el producto intermedio (XXXIV). Se logra la ciclación final con un exceso de  $POCl_3$  en MeCN como disolvente, proporcionando los productos intermedios (XXVIIa), en los que  $R^1$ ,  $R^a$  y U se definen como anteriormente, X = O e Y es un halógeno tal como Cl, Br o I, -COOH, -COOAlk o un grupo amino protegido, tal como pero sin limitarse a, -NHCOOCH<sub>2</sub>Ph.

10 Alternativamente, el tratamiento del producto intermedio (XXXII) con reactivo de Lawesson produce la formación del tiadiazol (XXXV). La desprotección de amina en (XXXV), seguida por el acoplamiento con un ácido carboxílico tal como  $R^1COOH$  da el producto intermedio (XXXVI). Se logra la ciclación final con un exceso de  $POCl_3$  en MeCN como disolvente, proporcionando los productos intermedios (XXVIIb), en los que  $R^1$ ,  $R^a$  y U se definen como anteriormente, X = S e Y es un halógeno tal como Cl, Br o I, -COOH, -COOAlk o un grupo amino protegido, tal como pero sin limitarse a, -NHCOOCH<sub>2</sub>Ph.

Esquema 10



El método para preparar derivados de amida de fórmula (XXVIIa) seleccionados a continuación:

sal de clorhidrato de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol,

20 3-metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina

2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina

4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina

6-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-ilamina

éster metílico del ácido 4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

25 éster metílico del ácido 3-metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

éster metílico del ácido 4-(5-etil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

éster metílico del ácido 4-(5,7-dimetil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

2-(4-bromo-fenil)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol

se describe más particularmente en los ejemplos.

30 El método para preparar derivados de amida de fórmula (XXVIIb) seleccionados a continuación:

éster etílico del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico

ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico

3-metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamina

éster metílico del ácido 4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamina

5 se describe más particularmente en los ejemplos.

Pueden obtenerse compuestos de las fórmulas (II) a (XXXVI) o bien a partir de fuentes comerciales o bien pueden prepararse a partir de compuestos conocidos usando procedimientos tales como los descritos a continuación en el presente documento en los ejemplos, o procedimientos convencionales, que conoce bien un experto en la técnica.

10 Pueden convertirse compuestos de las fórmulas (II) a (XXXVI), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^a$ , A, T, U, W, X e Y se definen como anteriormente, en compuestos alternativos de las fórmulas (II) a (XXXVI), respectivamente, usando procedimientos de interconversión adecuados tales como los descritos a continuación en el presente documento en los ejemplos, o procedimientos de interconversión convencionales que conoce bien un experto en la técnica.

15 Si el conjunto anterior de métodos de síntesis generales no es aplicable para obtener compuestos según la fórmula (I) y/o los productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), deben usarse métodos de preparación adecuados conocidos por un experto en la técnica.

20 Los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de manera convencional. Por ejemplo, puede tratarse una disolución de la base libre con un ácido adecuado, o bien puro o bien en una disolución adecuada, y aislarse la sal resultante o bien mediante filtración o bien mediante evaporación a vacío del disolvente de reacción. Pueden obtenerse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de manera análoga tratando una disolución de compuestos de fórmula (I), que contienen un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse usando técnicas con resinas de intercambio iónico.

25 Dependiendo de las condiciones usadas, los tiempos de reacción son generalmente de entre unos cuantos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción es de entre aproximadamente  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $140^{\circ}\text{C}$ , normalmente entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $90^{\circ}\text{C}$ , en particular entre aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $70^{\circ}\text{C}$ .

Pueden obtenerse además compuestos de fórmula (I) liberando compuestos de fórmula (I) a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis.

30 Materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que cumplen con la fórmula (I), pero que contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes en vez de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que portan un grupo protector de amino en vez de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellos que portan un grupo  $R^1$ -N, en el que  $R^1$  indica un grupo protector de amino, en vez de un grupo HN, y/o aquellos que portan un grupo protector de hidroxilo en vez del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que cumplen con la fórmula (I), pero portan un grupo  $-COOR^2$ , en el que  $R^2$  indica un grupo protector de hidroxilo, en vez de un grupo  $-COOH$ .

35 También es posible que una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos, idénticos o diferentes, estén presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes unos de otros, pueden escindirarse en muchos casos selectivamente.

40 El término "grupo protector de amino" se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar tras haberse llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Son típicos de tales grupos, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, su tipo y tamaño además no son cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8. El término "grupo acilo" ha de entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y, en particular, grupos alcoxi-carbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanonilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanonilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo y toloilo; ariloxialcanonilo, tal como POA; alcoxicarbonilo, tal como metoxi-carbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxi-carbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, tal como CBZ ("carbo-benzoxilo"), 4-

metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y aril-sulfonilo, tal como Mtr. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

5 El término "grupo protector de hidroxilo" se conoce asimismo en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar tras haberse llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Son típicos de tales grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos mencionados anteriormente, además también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales puesto que se eliminan de nuevo tras la reacción o secuencia de reacciones químicas deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-10. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-  
10 metoxibencilo, p-nitro-benzoílo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, en los que se prefieren particularmente bencilo y terc-butilo.

El término "solvatos de los compuestos" se toma como que significa aductos de moléculas de disolvente inerte en los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

15 Los compuestos de fórmula (I) se liberan a partir de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector usado, por ejemplo usando ácidos fuertes, ventajosamente usando TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, tales como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesaria. Disolventes inertes adecuados son preferiblemente ácidos orgánicos, por ejemplo carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como THF o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como DCM, además también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Además son adecuadas mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin la adición de un disolvente adicional, y se usa preferiblemente ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la razón de 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión son ventajosamente de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°C, preferiblemente entre 15 y 30°C (T.A.).  
20  
25

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

30 Grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino a partir del derivado de oxadiazol del mismo) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Disolventes adecuados en este caso son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100°C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30°C y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ sale bien, por ejemplo, sobre Pd/C a del 5 al 10% en metanol o usando formiato de amonio (en vez de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°C.  
35

40 Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, tri-fluoro-metilbenceno, cloroformo o DCM; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol o dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetil-formamida (DMF);  
45 nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobeneno; ésteres, tales como EtOAc, o mezclas de dichos disolventes.

50 Los ésteres pueden saponificarse, por ejemplo, usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100°C. Además, el éster puede hidrolizarse, por ejemplo, usando ácido acético, TFA o HCl.

Los grupos aminos libres pueden acilarse además de manera convencional usando un cloruro o anhídrido de acilo o alquilarse usando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido o hacerse reaccionar con  $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ , ventajosamente en un disolvente inerte, tal como DCM o THF y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60°C y +30°C.

55 En la totalidad de la memoria descriptiva, el término grupo saliente indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH

modificado de manera reactiva, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxilo que tiene 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo que tiene 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

5 Se describen radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas en la bibliografía (por ejemplo en las obras convencionales, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

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

10 La fórmula (I) también engloba las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos, las sales y los solvatos de estos compuestos.

En una realización específica, cuando están presentes 2 centros quirales o más, los compuestos de fórmula (I) se obtienen como un diaestereoisómero.

Un "diaestereoisómero" significa que cada uno de los centros quirales presentes en el compuesto de fórmula (I) se define con relación a los demás.

15 Para todos los radicales e índices que pueden aparecer más de una vez dentro de la misma estructura química, sus significados son independientes entre sí.

Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente en un disolvente inerte.

20 Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o DCM; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, THF (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol o dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como EtOAc, o mezclas de dichos disolventes.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

30 Dichos compuestos de fórmula (I) pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un centro ácido, tal como un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluyendo hidróxido de potasio e hidróxido de sodio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglucamina (meglumina), benzatrina, colina, dietanolamina, etilendiamina, benetamina, dietilamina, piperazina, lisina, L-arginina, amoniaco, trietanolamina, betaína, etanolamina, morfolina y trometamina. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoaril-sulfonatos, tales como metanosulfonato, etanosulfonato, toluenosulfonato y benceno-sulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como carbonato, acetato, trifluoro-acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benceno-sulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, canforato, canfor-sulfonato, caprato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclamato, cinamato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecil-sulfato, etanosulfonato, formiato, glicolato, fumarato, galacterato (a partir del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisulfonato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietano-sulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción. Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas con resinas de intercambio iónico.

Además, las sales de base de los compuestos de fórmula I incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las sales de amonio; de metal alcalino, de sodio y potasio y las sales de metal alcalinotérreo, de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos sustituidas, incluyendo también aminos sustituidas que se producen de manera natural, aminos cíclicos y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibencil-etilen-diamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanol-amina, dietil-amina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropil-amina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanol-amina, trietilamina, trimetilamina, tripropil-amina y tris(hidroxi-metil)-metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención que contienen grupos que contienen N2 básico pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de di-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, do-decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos de fórmula I solubles tanto en agua como en aceite usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Las sales de adición de ácido de compuestos de fórmula (I) básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en determinados aspectos de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las formas de base libre respectivas de las mismas.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminos, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminos orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminos orgánicas preferidas son N,N'-dibencil-etilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanol-amina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

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

Si un compuesto de fórmula (I) contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula I también engloba sales múltiples. Las formas de sal múltiple típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, di-fosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que el término "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se toma como que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usada previamente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que no tenía previamente e incluso puede tener una influencia positiva sobre la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula (I) pueden ser quirales y, por consiguiente, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa. Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos

intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso emplearse tal cual en la síntesis.

5 En el caso de aminas racémicas, se forman diastereómeros a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas (R) y (S) de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protectados adecuados (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral inmovilizados sobre gel de sílice). Eluyentes adecuados para este fin son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en la razón de 82:15:3.

#### Métodos generales

Los compuestos de invención se han nombrado según los criterios usados en el programa AutoNom (v1.0.1.1).

15 Los compuestos según la fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante varios enfoques de síntesis, usando protocolos de química tanto en fase de disolución como en fase sólida o protocolos de fase de disolución y sólida mixtos. A continuación se describen ejemplos de rutas de síntesis en los ejemplos.

20 Los materiales de partida disponibles comercialmente usados en la siguiente descripción experimental se adquirieron de Aldrich, Sigma, ACROS o ABCR a menos que se notifique de otro modo.

Se llevaron a cabo análisis de <sup>1</sup>H-RMN usando los aparatos BRUKER NMR, modelo DPX-300 MHz FT-RMN o Bruker Avance III 400 MHz. Se usó la señal residual del disolvente deuterado como referencia interna. Se notifican los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en ppm con relación a la señal del disolvente residual ( $\delta = 2,50$  para <sup>1</sup>H-RMN en DMSO-d<sub>6</sub>, y 7,26 en CDCl<sub>3</sub>). s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), a (ancho), quint (quintuplete).

25 Los datos de EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron usando o bien:

Método A: CL/EM Waters ZMD (ESI) o bien

Método B: un CL/EM (ESCI) Micromass ZQ, de un solo cuadrupolo

Se obtuvieron los análisis de HPLC tal como sigue:

30 Método A: Columna: - Waters Xterra MS 5  $\mu$ m C18, 100 x 4,6 mm, eluyendo con ACN/bicarbonato de amonio 10 mM (95% de ACN después de 4 min.) y una velocidad de flujo de 2 ml/min.

Método B: Columna: - Phenomenex Luna 5  $\mu$ m C18 (2), 100 x 4,6 mm, eluyendo con ACN/agua/ácido fórmico al 0,1% (100% de ACN después de 3,5 min.) y una velocidad de flujo de 2 ml/min.

Se obtuvieron los análisis de HPLC tal como sigue:

35 Método A: Columna: - Waters Xterra MS 5  $\mu$ m C18, 100 x 4,6 mm, eluyendo con ACN/bicarbonato de amonio 10 mM (95% de ACN después de 4 min.) y una velocidad de flujo de 2 ml/min.

Método B: Columna: - Phenomenex Luna 5  $\mu$ m C18 (2), 100 x 4,6 mm, eluyendo con ACN/agua/ácido fórmico al 0,1% (100% de ACN después de 3,5 min.) y una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se realizó la detección de compuestos mediante un instrumento CL-EM Micromass ZQ, de un solo cuadrupolo.

40 Método C: Columna: - Phenomenex, Gemini NX, 3  $\mu$ m C18, 150 x 4,6 mm, eluyendo con ACN/bicarbonato de amonio 10 mM (100% de ACN después de 9 min.) y una velocidad de flujo de 1 ml/min.

Método D: Columna: - Supelco, Ascentis® Express C18 o Hichrom Halo C18, 2,7  $\mu$ m C18, 150 x 4,6 mm, eluyendo con ACN/agua/ácido fórmico al 0,1% (100% de ACN después de 9 min.) con una velocidad de flujo de 1 ml/min.

Método E: Columna: - columna de modo mixto Hichrom ACE 3 C18-AR, 2,7  $\mu$ m C18, 100 x 4,6 mm, eluyendo con ACN/agua/ácido fórmico al 0,1% (100% de ACN después de 12 min.) con una velocidad de flujo de 1 ml/min.

Método F: Columna: Waters Xbridge™ C8, (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; gradiente de 8 min de H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN:TFA desde el 100:0:0,1% hasta el 0:100:0,05% con una velocidad de flujo de 2,0 ml/min.

Se hace referencia a los métodos analíticos (A-F) en los protocolos y tablas de datos expuestos a continuación en el documento. Detección UV (máx. de absorción) para todos los métodos.

- 5 Se realizaron purificaciones mediante HPLC preparativa dirigida por masas (MD Autoprep) con un instrumento Fractionlynx de autopurificación dirigida por masas de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD 19x100 mm 5 µm, a menos que se notifique de otro modo. Se realizaron todas las purificaciones con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O o ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH (0,1%).

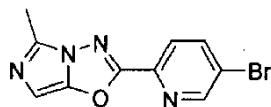
HPLC preparativa:

- 10 Alternativamente, se purificaron los compuestos usando HPLC de fase inversa usando un sistema de HPLC preparativa Fractionlynx de Waters (bomba 2525, detector UV/VIS 2996/2998, manipulador de líquidos 2767). El manipulador de líquidos 2767 de Waters actuó tanto como inyector automático como colector de fracciones.

La columna usada para la purificación preparativa de los compuestos era una columna Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl de Waters o Xbridge Phenyl a 10 µm 19 x 150 mm de Waters.

- 15 Se seleccionaron gradientes de focalización apropiados basándose en sistemas de disolventes de acetonitrilo y metanol en condiciones o bien ácidas o bien básicas. El gradiente convencional usado era del 5% de ACN al 20% a lo largo de 1 min, mantenimiento de 1 min, hasta el 80% de ACN a lo largo de 5 min, mantenimiento de 4 min. Seguido por 1 min del 100% de ACN y 1,5 min de reequilibración en las condiciones iniciales. Se usó una velocidad de flujo de 20 ml/min.
- 20 Se realizó la química con microondas en un reactor de microondas de un solo modo Emrys™ Optimiser o Initiator™ Sixty de Biotage.

Producto intermedio 1: Sal de clorhidrato de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol



Etapa 1: Hidrazida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico

- 25 Se llevó éster metílico del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (107 g, 495 mmol) a EtOH (2 l) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrato de hidrazina (123 ml, 2475 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 48 h a 25°C (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se concentró la mezcla de reacción para obtener un producto en bruto que precipitó como un sólido blanco (74,6 g, rendimiento del 70%). Se tomó el producto en bruto tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,99 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 4,4 Hz, 2H). CL/EM (método A): 218,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: N-{2-[N'-(5-Bromo-piridin-2-carbonil)-hidrazino]-2-oxoetil}-acetamida

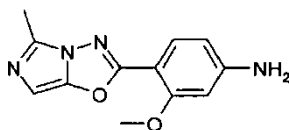
- 35 Se suspendió ácido acetilamino-acético (54,2 g, 463 mmol) en DMF (500 ml) y entonces se añadió di-imidazol-1-il-metanona (82,6 g, 509 mmol) en porciones. Se hizo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente hasta que no se observó más desprendimiento de gas (1h). Se obtuvo una disolución. Se añadió gota a gota a lo largo de 20 min a una suspensión de hidrazida del ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (50 g, 231 mmol) en DMF (500 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se había producido precipitación durante la noche y se filtró la mezcla. Se lavó el sólido blanco con MTBE (100 ml), se secó a vacío para obtener finalmente el producto intermedio esperado puro (27 g, rendimiento del 37%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 10,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H). CL/EM (método A): 317,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: Sal de clorhidrato de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol

- 45 Se añadió N-{2-[N'-(5-bromo-piridin-2-carbonil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-acetamida (26 g, 86 mmol) en porciones a reactivo de Eaton (260 ml). Se calentó la mezcla viscosa resultante hasta 110°C durante 7 h después de lo cual CL/EM indicó una mezcla ~1:2 de oxadiazol : imidazooxadiazol. Se permitió que se enfriase la reacción hasta 25°C y

se añadió gota a gota a una disolución de  $K_2CO_3$  al 50% (800 ml). Se produjo un fuerte desprendimiento de gas tras la adición. Se diluyó la mezcla espesa con agua (800 ml) y se extrajo con DCM (2x800 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para obtener una mezcla del compuesto del título y su forma abierta como un sólido marrón (16,2 g). Se llevó este sólido marrón a MeCN (320 ml). Se añadió gota a gota  $POCl_3$  (5,07 ml, 55 mmol) y se calentó la mezcla hasta  $TE = 90^\circ C$ . Se completó la ciclación en un plazo de 3,5 h según CL/EM. Se enfrió la mezcla de reacción hasta T.A. y se evaporó acetonitrilo (~200 ml). Se filtró la suspensión resultante. Se lavó el sólido con EtOAc (25 ml) y entonces se secó durante la noche a vacío. Finalmente se aisló un sólido morado como la sal de clorhidrato del compuesto esperado (12,5 g, rendimiento del 46%).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,12 (dd,  $J = 2,4, 0,7$  Hz, 1H), 8,51 (dd,  $J = 8,5, 2,3$  Hz, 1H), 8,29 (dd,  $J = 8,4, 0,8$  Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 2,81 (s, 3H). CL/EM (método A): 281,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Producto intermedio 2: 3-metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina



Etapa 1: 2-metoxi-4-nitrobenzohidrazida

A una suspensión de ácido 2-metoxi-4-nitrobenzoico (10 g, 50,7 mmol) en cloroformo (50 ml) bajo nitrógeno se añadió cloruro de tionilo (12 ml, 162 mmol) lentamente, seguido por DMF (cuatro gotas). Después de 16 horas a  $25^\circ C$ , se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se enfrió el residuo hasta  $0^\circ C$  y se diluyó lentamente con MeOH (50 ml), seguido por hidrato de hidrazina (disolución acuosa al 35%, 13,6 ml, 152 mmol). Se selló la mezcla de reacción y se agitó durante 6 horas a  $25^\circ C$ . Se recogió mediante filtración el precipitado resultante, se lavó con agua, y entonces se secó a vacío para proporcionar un sólido amarillo como una mezcla del compuesto del título y el éster metílico. A este sólido se le añadió MeOH (50 ml), seguido por hidrato de hidrazina (disolución acuosa al 35%, 13,6 ml, 152 mmol). Después de 24 horas a  $80^\circ C$  se recogió mediante filtración el precipitado resultante, se lavó con agua, y entonces se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (7,3 g, rendimiento del 69%). CL/EM (método B): 212 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: N-(2-(2-(2-metoxi-4-nitrobenzoil)hidrazinil)-2-oxoetil)acetamida

A una suspensión de N-acetilglicina (6,9 g, 59,8 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió CDI (10,1 g, 62,4 mmol) en porciones a lo largo de 20 minutos. Después de 30 minutos se le añadió una disolución de 2-metoxi-4-nitrobenzohidrazida (6,3 g, 29,6 mmol) en DMF (50 ml). Después de 16 horas a  $25^\circ C$  se concentró la reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo en HCl acuoso 2 M para dar un precipitado, que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y entonces se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, rendimiento del 28%). CL/EM (método B): 311 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol

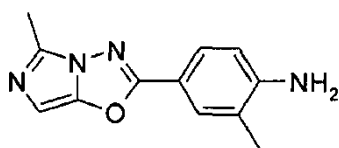
A una suspensión de N-(2-(2-(2-metoxi-4-nitrobenzoil)hidrazinil)-2-oxoetil)acetamida (2,9 g, 9,35 mmol) en MeCN (50 ml), se le añadió cloruro de fosforilo (8,7 ml, 93,5 mmol). Después de 6 horas a  $90^\circ C$  se enfrió la reacción hasta  $25^\circ C$  y entonces se concentró a presión reducida. Se extinguió el residuo con hielo-agua, se basificó usando disolución acuosa saturada de  $Na_2CO_3$  y entonces se extrajo usando EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 90%).  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CHCl_3-d$ ):  $\delta$  7,99-7,92 (m, 3 H); 6,49 (s, 1 H); 4,13 (s, 3 H); 2,60 (s, 3 H). CL/EM (método B): 275 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: 3-metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina

Se preparó una suspensión espesa de 2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol (2,3 g, 8,4 mmol), polvo de hierro (2,2 g, 42 mmol) y cloruro de amonio (670 mg, 12,6 mmol) en THF (10 ml)/ EtOH (10 ml)/ agua (3 ml). Se selló esta reacción bajo nitrógeno y se calentó rápidamente hasta  $90^\circ C$  durante 1 hora. Entonces se filtró la reacción a través de una capa de celita, se lavó con MeOH (100 ml) y se concentró a vacío. Se disolvió el producto en bruto en EtOAc, se lavó con disolución acuosa diluida de  $NaHCO_3$  y se filtró. Entonces se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró a presión reducida para dar un polvo de color amarillo pálido (1,4 g, rendimiento del 68%).  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  6,39 (s, 1 H); 6,34 (d,  $J = 1,95$  Hz, 1 H); 6,29 (dd,  $J = 8,57, 1,94$  Hz, 1 H); 6,14 (s, 2 H); 3,83 (s, 3 H); 2,40 (s, 3 H).

Producto intermedio 3: 2-Metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina





## Etapa 1: 3-metil-4-nitrobenzohidrazida

5 A una suspensión de 3-metil-4-nitrobenzoato de metilo (10 g, 51 mmol) en EtOH (100 ml), se le añadió hidrato de hidrazina (disolución acuosa al 55%, 8,50 ml, 150 mmol) en una porción. Después de 48 horas a 90°C se enfrió la reacción hasta 0°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se agitó durante 5 minutos adicionales. Se recogió mediante filtración el precipitado resultante, se lavó con agua, y entonces se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,78 g, rendimiento del 78%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,02 (s, 1 H); 8,04 (d, J = 8,45 Hz, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 7,83 (dd, J = 8,44, 1,94 Hz, 1 H); 4,60 (s, 2 H); 2,54 (s, 3 H). CL/EM (método B): 196 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 Etapa 2: N-(2-(2-(3-metil-4-nitrobenzoil)hidrazinil)-2-oxoetil)acetamida

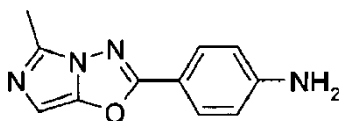
15 A una suspensión de 3-metil-4-nitrobenzohidrazida (7,78 g, 40 mmol) en DCM (100 ml) bajo nitrógeno se le añadió EDC HCl (8,5 g, 44 mmol), seguido por trietilamina (18,76 ml, 140 mmol). Después de 15 minutos, se le añadió N-acetilglicina (5,2 g, 44 mmol) y se agitó la reacción durante 16 horas adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y agua, y entonces se basificó con NaOH acuoso 1 M y se extrajo usando DCM. Entonces se acidificó la fase acuosa con HCl acuoso concentrado. Se recogió mediante filtración el precipitado resultante, se lavó con agua, seguido por Et<sub>2</sub>O y entonces se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,95 g, rendimiento del 42%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,61 (s, 1 H); 10,09 (s, 1 H); 8,22 (t, J = 5,95 Hz, 1 H); 8,18-8,03 (m, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,93-7,85 (m, 1 H); 3,82 (d, J = 5,93 Hz, 2 H); 2,51 (s, 3 H); 1,88 (s, 3 H). CL/EM (método B): 295 (M+H)<sup>+</sup>.

## 20 Etapa 3: 5-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol

25 A una suspensión de N-(2-(2-(3-metil-4-nitrobenzoil)hidrazinil)-2-oxoetil)acetamida (0,95 g, 3,2 mmol) en MeCN (12 ml), se le añadió cloruro de fosforilo (1,5 ml, 16,1 mmol) gota a gota. Después de 2 horas a 110°C, se enfrió la reacción hasta 25°C entonces se concentró a presión reducida. Se extinguió el residuo con hielo-agua, se basificó usando disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y entonces se extrajo usando DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto resultante mediante cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH) y se trituró el sólido resultante con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,72 g, rendimiento del 86%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,18 (t, J = 3,94 Hz, 2 H); 8,08 (dd, J = 8,54, 1,91 Hz, 1 H); 6,57 (s, 1 H); 2,61 (s, 3 H); 2,47 (s, 3 H). CL/EM (método B): 259 (M+H)<sup>+</sup>.

## 30 Etapa 4: 2-Metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina

35 A una suspensión de 5-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol (1,90 g, 7,4 mmol) en ácido acético (19 ml) y EtOH (19 ml) se le añadió polvo de hierro (325 de malla, 1,62 g, 29,4 mmol) en porciones (exoterma). Después de 3 horas la reacción se había enfriado hasta 25°C y se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc y agua, se basificó con disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y entonces se extrajo usando EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. Se trituró el residuo en bruto resultante con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,4 g, rendimiento del 83%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,61-7,54 (m, 2 H); 6,73 (d, J = 8,36 Hz, 1 H); 6,42 (s, 1 H); 5,89 (s, 2 H); 2,40 (s, 3 H); 2,13 (s, 3 H). CL/EM (método B): 229 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Producto intermedio 4: 4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina

## Etapa 1: N-(2-(2-(4-nitrobenzoil)hidrazinil)-2-oxoetil)acetamida

A N-acetilglicina (3,46 g, 20 mmol), 4-nitrofenilhidrazida (3,6 g, 20 mmol) y EDC HCl (7,6 g, 40 mmol) en THF (40 ml)

se le añadió trietilamina (5,5 ml, 40 mmol). Después de 60 horas a 25°C, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y disolución acuosa de carbonato de sodio. Se acidificó la disolución acuosa y se recogió mediante filtración el precipitado obtenido, se lavó con agua y se secó a 50°C para proporcionar el compuesto del título como un polvo naranja (4,4 g, rendimiento del 78%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,71 (s, 1 H); 10,11 (s, 1 H); 8,39-8,33 (m, 2 H); 8,23 (t, J = 5,94 Hz, 1 H); 8,13-8,06 (m, 2 H); 3,83 (d, J = 5,92 Hz, 2 H); 1,96-1,78 (m, 3 H). CL/EM (método B): 281,0 (M+H)<sup>+</sup>.

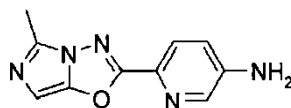
#### Etapa 2: 5-metil-2-(4-nitrofenil)imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol

Se calentaron a reflujo N-(2-(2-(4-nitrobenzoil)hidrazinil)-2-oxoetil)acetamida (4,45 g, 15,8 mmol) y oxiclورو de fósforo (20 ml) en acetonitrilo (40 ml) durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se trató el residuo con hielo, se basificó con hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (2,7 g, rendimiento del 69%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,49-8,42 (m, 2 H); 8,35-8,30 (m, 2 H); 6,89 (s, 1 H); 2,57 (s, 3 H). CL/EM (método B): 245,0 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Etapa 3: 4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina

Se agitaron 5-metil-2-(4-nitrofenil)imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol (500 mg, 2,05 mmol) y polvo de hierro (1,14 g, 20,5 mmol) en ácido acético (10 ml) a 25°C durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con ácido acético. Se concentró el filtrado a presión reducida, se basificó con disolución acuosa de carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (200 mg, rendimiento del 45%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,68 (2 H, d, J = 8,52 Hz), 6,68 (2 H, d, J = 8,55 Hz), 6,46-6,39 (1 H, s), 6,16 (2 H, s), 2,40 (3 H, s). CL/EM (método B): 215,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Producto intermedio 5: 6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-ilamina



#### Etapa 1: Hidrazida del ácido 5-nitro-piridin-2-carboxílico

Se llevó éster metílico del ácido 5-nitro-piridin-2-carboxílico (104 g, 571 mmol) a EtOH (1,0 l) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrato de hidrazina (141 ml, 2853 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó a 25°C durante 48 h (se confirmó que se completó la reacción mediante CL/EM). Se obtuvo una suspensión naranja. Después de filtración y secado a vacío se aisló un sólido naranja como el compuesto esperado del título (110 g, rendimiento del 100%). Se tomó el producto en bruto tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,28 (s, 1H), 9,34 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H). CL/EM (método A): 183,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 2: N-{2-[N'-(5-Nitro-piridin-2-carbonil)-hidrazino]-2-oxoetil}-acetamida

Se suspendió N-acetil-glicina (90 g, 768,6 mmol) en DMF (0,7 l) a 25-26°C con agitación vigorosa. Se añadió carbonil-di-imidazol (137,1 g, 845 mmol) en porciones a la mezcla de reacción. Se agitó la reacción resultante a 25°C durante 0,5 h y se añadió a lo largo de un periodo de 30 minutos a una suspensión de hidrazida del ácido 5-nitro-piridin-2-carboxílico (70 g, 384 mmol) en DMF (0,7 l). Se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente (se confirmó que se completó la reacción mediante CL/EM). El compuesto esperado precipitó mediante la adición de tolueno (2,1 l, 30 vol.). Se agitó la suspensión resultante a 25°C durante la noche y se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con EtOAc (25 ml). Se suspendió el producto en bruto en MeOH (2 l) durante la noche a 70°C hasta que se obtuvo una suspensión fina y precipitó como un sólido blanco (77 g, rendimiento del 71%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,82 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,40 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,36 - 8,11 (m, 2H), 3,83 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H). CL/EM (método A): 282,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 3: 5-Metil-2-(5-nitro-piridin-2-il)-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol

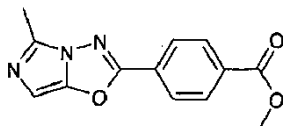
Se añadió N-{2-[N'-(5-nitro-piridin-2-carbonil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-acetamida (20 g, 71 mmol) en porciones a reactivo de Eaton (150 ml). Se calentó la mezcla viscosa resultante hasta 110°C durante 8 h después de lo cual CL/EM indicó una mezcla ~1:2 de oxadiazol : imidazooxadiazol. Se permitió que se enfriase la reacción hasta 25°C y se añadió gota a gota a una disolución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 50% (800 ml). Se produjo un fuerte desprendimiento de gas tras la adición. Se diluyó la mezcla espesa con agua (2,0 l) y se extrajo con DCM (3x700 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para obtener una mezcla del

compuesto del título y su forma abierta como un sólido amarillo (10,3 g). Se llevó este material a MeCN (200 ml). POCl<sub>3</sub> (3,75 ml, 41 mmol) se añadió gota a gota y se calentó la mezcla hasta ET = 90°C. Se completó la ciclación en un plazo de 3 h 30 min según CL/EM. Se enfrió la mezcla de reacción hasta T.A. y se evaporó MeCN (~150 ml). Se extinguió la suspensión resultante mediante la adición de disol. ac. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20% (100 ml). Se produjo una fuerte formación de espuma durante la adición. Se extrajo la mezcla acuosa con DCM (3 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se evaporaron hasta sequedad para obtener un sólido marrón que se suspendió en una mezcla de EtOAc/tolueno (20 ml / 20 ml). Se filtró la suspensión y se secó durante la noche a vacío para obtener finalmente el compuesto del título como un sólido marrón (7,3 g, rendimiento del 42%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,62 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,76 (s, 3H). CL/EM (método A): 246,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 4: 6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-ilamina

Se desgasificó una suspensión de 5-metil-2-(5-nitro-piridin-2-il)-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol (5,2 g, 21,2 mmol) en AcOH al 30% (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 25°C. Se añadió paladio al 10% sobre carbón activado (750 mg, 0,35 mmol) y se hidrogenó la reacción (P=20 bares) a 25°C durante 18 horas (se confirmó que se completó la reacción mediante CL/EM). Se filtró la suspensión sobre una capa de celita y se enjuagó con ácido acético ac. al 30% (10 ml). Se evaporó el filtrado hasta sequedad, se separó con tolueno (3 x 100 ml) y entonces se secó a vacío para proporcionar un sólido beis. Se suspendió el producto en bruto en MeCN (50 ml), se filtró y se secó para obtener finalmente el producto esperado como un sólido beis (3,41 g, rendimiento del 75%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8,07 (dd, J = 0,7, 2,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 0,7, 8,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). CL/EM (método A): 216,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Producto intermedio 6: Éster metílico del ácido 4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico



#### Etapa 1: Tereftalato de dimetilo

Se llevó ácido tereftálico (20 g, 120 mmol) a MeOH (200 ml) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se le añadió cloruro de tionilo (42,9 g, 361 mmol) lentamente a lo largo de 10 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 12 h (se confirmó que se completó la reacción mediante CL/EM). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-26°C y se concentró para obtener el producto en bruto como un sólido blanco (25 g). Se llevó el producto en bruto a una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (50 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se filtraron los sólidos precipitados, se lavaron con agua (50 ml) y se secaron para obtener el producto puro como un sólido blanco (19 g, rendimiento del 82%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,06 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). HPLC (método F) Rt 3,68 min (pureza: 99,5%).

#### Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-hidrazinocarbonil-benzoico

Se llevó tereftalato de dimetilo (19 g, 97 mmol) a EtOH (200 ml) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrato de hidrazina (5,39 g, 0,107 mol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 h a 90°C (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-26°C y se concentró para obtener el producto en bruto como un sólido blanco (20 g, rendimiento del 100%) Se tomó el producto en bruto tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,96 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,93-7,91 (m, 2H), 4,58 (b, 2H), 3,86 (s, 3H). CL/EM (método A): 195,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 0,354 min (pureza: 70,3%).

#### Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-[N'-(2-acetilamino-acetil)-hidrazinocarbonil]-benzoico

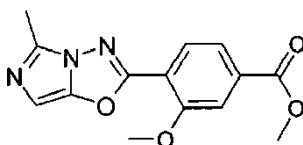
Se llevó éster metílico del ácido 4-hidrazinocarbonil-benzoico (10 g, 51 mmol) a DCM (100 ml) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron EDC·HCl (8,98 g, 56 mmol), HOBT (7,6 g, 56 mmol) y trietilamina (26,0 g, 257 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió N-acetil-glicina (6,63 g, 56 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 h (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se extinguió la mezcla de reacción con hielo-agua (50 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se filtraron los sólidos precipitados y se secaron para obtener el producto en bruto como un sólido de color marrón claro (12 g, rendimiento del 95%). Se tomó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Etapa 4: Éster metílico del ácido 4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

Se disolvió éster metílico del ácido 4-[N'-(2-acetilamino-acetil)-hidrazinocarbonil]-benzoico (12,0 g, 40 mmol) en

CH<sub>3</sub>CN (120 ml) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió POCl<sub>3</sub> (60 ml) lentamente a lo largo de 10 minutos y se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 12 h (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-26°C y se concentró para obtener un residuo marrón líquido (20 g). Se extinguió el residuo con hielo-agua (50 ml) y se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajo el compuesto deseado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml x 2). Se lavó la fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con agua (100 ml), disolución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el producto en bruto como un sólido marrón. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 60-120 de malla; eluyente: EtOAc al 40% en éter de pet.) para obtener el producto como un sólido amarillo (3,1 g, rendimiento del 30%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,15 (s, 4H), 6,53 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). CL/EM (método A): 258,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,35 min (pureza: 97,2%).

Producto intermedio 7: Éster metílico del ácido 3-metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico



**Etapa 1: Hidrazida del ácido 4-bromo-2-metoxi-benzoico**

Se llevó ácido 4-bromo-2-metoxi-benzoico (30 g, 122,4 mmol) a MeOH (300 ml). A esta disolución, se le añadió hidrato de hidrazina (20,6 ml, 428 mmol) y se calentó durante 3 h a 60°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta T.A. y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se extinguió la mezcla de reacción en bruto con agua, se agitó durante 10 min y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (28 g, rendimiento del 94%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,22 (s a, 1H), 7,57-7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30-7,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,52-4,51 (d, 2H), 3,86 (s, 3H).

**Etapa 2: N-{2-[N'-(4-Bromo-2-metoxi-benzoil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-acetamida**

Se introdujeron hidrazida del ácido 4-bromo-2-metoxi-benzoico (28 g, 114,2 mmol), N-acetil-glicina (13,3 g, 114,2 mmol) y trietilamina (31,6 ml, 284 mmol) en una disolución en THF (300 ml) a 0°C. A esta disolución enfriada con hielo, se le añadió T3P (79,8 g, al 50% en EtOAc, 125,6 mmol) en gotas y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 12 h. Tras completarse, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío. Se extinguió el material en bruto con hielo y se neutralizó con disolución de bicarbonato de sodio. Se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (32 g, rendimiento del 82%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,18 (s a, 1H), 9,91 (s a, 1H), 8,17-8,14 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36-7,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79-3,77 (d, 2H), 1,85 (s, 3H).

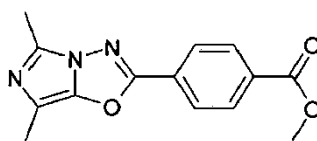
**Etapa 3: 2-(4-Bromo-2-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol**

Se calentó una suspensión de N-{2-[N'-(4-bromo-2-metoxi-benzoil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-acetamida (21 g, 612 mmol) y oxicloruro de fósforo (27,9 ml, 306 mmol) durante 12 horas a 80°C en MeCN (200 ml). Cuando finalizó la reacción, se enfrió hasta T.A. y se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Se extinguió el líquido residual con hielo y se neutralizó con una disolución saturada de carbonato de potasio hasta pH 9 y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (16 g, rendimiento del 85,1%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,82-7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53-7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

**Etapa 4: Éster metílico del ácido 3-metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico**

A una disolución de 2-(4-bromo-2-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol (13 g, 0,042 mol) en MeOH (130 ml) se le añadió trietilamina (14,6 ml, 0,1055 mol) y se desgasificó con monóxido de carbono. A esta mezcla desgasificada, se le añadió complejo 1:1 de cloruro de 1,1-bis-difenilfosfina-ferroceno-paladio (II) con DCM (3,44 g, 4,22 mmol) y se calentó hasta 60°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla hasta T.A. y se hizo pasar a través de un lecho de celita para retirar el catalizador. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante trituración en MeOH (35 ml). Se eliminó el disolvente mediante filtración y se secó el producto con succión para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (5,3 g, rendimiento del 43,72%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06-8,04 (t, J = 0,9Hz, 1H), 7,72-7,69 (t, J = 7,5Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,50-2,48 (s, 3H). CL/EM (método A): 288 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,4 min (pureza: 98,7%).

Producto intermedio 8: Éster metílico del ácido 4-(5-etil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-bromobenzoico

A una disolución enfriada con hielo de ácido 4-bromobenzoico (50 g, 248,0 mmol) en una mezcla seca de DCM y MeOH (1:1, 500 ml), se le añadió cloruro de tionilo (55 ml, 746,0 mmol) en gotas. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y entonces se calentó hasta 60°C durante 5 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta T.A., se eliminó el disolvente a presión reducida. Se extinguió el residuo con hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, disolución de salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (45 g, rendimiento del 84%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88-7,88 (dd, J = 2,0, 2,0 Hz, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).

Etapa 2: Hidrazida del ácido 4-bromobenzoico

A una disolución con agitación de éster metílico del ácido metil-4-bromobenzoico (45 g, 209,0 mmol) en MeOH (500 ml), se le añadió hidrato de hidrazina (39,31 g, 627,0 mmol) a T.A. y se calentó hasta 65°C durante 12 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta T.A., se eliminó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo con dietil éter (300 ml). Se filtró el sólido y se secó con succión para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (40 g, rendimiento del 93%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,84 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,66-7,64 (m, 2H), 4,49 (s, 2H).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido propionilamino-acético

A una suspensión enfriada con hielo de clorhidrato de éster terc-butílico de glicina (50 g, 298,0 mmol) en MeCN seco (500 ml) se le añadió carbonato de potasio (82,33 g, 596,6 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. A esta mezcla, se le añadió cloruro de propionilo (41,55 g, 449,0 mmol) en gotas y se continuó agitando a la misma temperatura durante 30 min. Se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C durante 12 h y entonces se enfrió hasta T.A. para filtrarse. Se eliminó el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (25 g). Se tomó el producto en bruto tal cual para la siguiente etapa sin purificación. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,09-8,06 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,69-3,66 (t, 2H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,3 (s, 9H) 1,0-0,96 (t, 3H).

Etapa 4: Ácido propionilamino-acético

A una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido propionilamino-acético (25 g, 133,0 mmol) en DCM (250 ml) se le añadió HCl en dioxano (3M, 100 ml). Se agitó a 25°C durante 12 h. Cuando se completó la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (21 g, rendimiento del 94%). Se procedió con el sólido para la siguiente etapa sin cualquier purificación. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20-8,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08-8,06 (d, J = 5,1 Hz) 3,80-3,76 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,21- 1,15 (t, 3H).

Etapa 5: N-{2-[N'-(4-Bromo-benzoil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-propionamida

Se enfrió a 0°C una mezcla de hidrazida del ácido 4-bromobenzoico (12,8 g, 59,0 mmol), ácido propionilamino-acético (10 g, 59,0 mmol) y trietilamina (20,8 ml, 149,0 mmol) en THF (150 ml). A esta mezcla de reacción, se le añadió T3P (41,8 ml, al 50% p/p en EtOAc, 432,0 mmol) gota a gota y se calentó hasta 70°C durante 12 h. Cuando se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta T.A. Se eliminó el disolvente a vacío. Se extinguió el residuo con hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, disolución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante agitación con Et<sub>2</sub>O (50 ml), se filtró y se secó con succión para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (6 g, rendimiento del 30%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,04 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,12-8,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,66-7,64 (m, 2H), 3,80-3,78 (d, 2H), 2,17-2,11 (t, 2H), 1,01-0,97 (t, 3H).

Etapa 6: 2-(4-Bromo-fenil)-5-etil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol

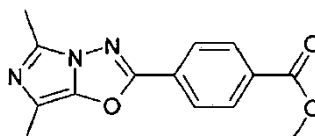
A una suspensión de N-{2-[N'-(4-bromo-benzoil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-propionamida (10 g, 30,0 mmol) en MeCN (250 ml), se le añadió oxiclورو de fósforo (14,7 ml, 152,0 mmol) en gotas a T.A. Se calentó esta mezcla hasta 90°C durante 12 h. Después de enfriar, se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta T.A. y se eliminó el

5 disolvente a presión reducida. Se extinguió el residuo con hielo, se neutralizó con carbonato de potasio sólido y se extrajo el compuesto esperado con EtOAc (3x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener el material en bruto. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (60 -120 de malla) y CHCl<sub>3</sub> / MeOH como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,2 g, rendimiento del 35%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97-7,95 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 2H), 7,84-7,82 (dd, J = 6,7, 2,0 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 2,79 (m, 2H), 1,30-1,24 (t, 3H).

Etapa 7: Éster metílico del ácido 4-(5-etil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

10 Se desgasificó una disolución compuesta por 2-(4-bromo-fenil)-5-etil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol (3,1 g, 10,6 mmol) y trietilamina (3,7 ml, 26,0 mmol) en MeOH (50 ml) con monóxido de carbono. A esta mezcla de reacción, se le añadió 1:1 de cloruro de 1,1-bis-difenilfosfino-ferroceno-paladio (II) (complejo 1:1 con DCM (0,9 g, 1,0 mmol)) y se calentó hasta 60°C durante 18 h. Después de enfriar hasta T.A., se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celita. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo con Et<sub>2</sub>O (50 ml). Se filtró el sólido y se secó con succión para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, rendimiento del 64%) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19-8,14 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 2H) 1,39-1,27 (t, 3H). CL/EM (método A): 272,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,6 min (pureza: 98,4%).

Producto intermedio 9: Éster metílico del ácido 4-(5,7-dimetil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-hidrazinocarbonil-benzoico

20 Se llevó tereftalato de dimetilo (19 g, 97 mmol) a EtOH (200 ml) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrato de hidrazina (5,39 g, 107 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 h a 90°C (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-26°C y se concentró para obtener el producto en bruto como un sólido blanco (20 g, rendimiento del 100%). Se tomó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,96 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,93-7,91 (m, 2H), 4,58 (a, 2H), 3,86 (s, 3H). CL/EM (método A): 195,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 0,354 min (pureza: 70,3%)

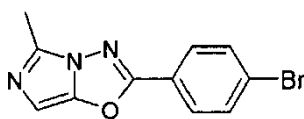
Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-[N'-(2-acetilamino-propionil)-hidrazinocarbonil]-benzoico

30 Se llevó éster metílico del ácido 4-hidrazinocarbonil-benzoico (13 g, 66 mmol) a DCM (100ml) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron EDC HCl (14,05 g, 73 mmol), HOBT (9,9 g, 73 mmol) y trietilamina (20,2 g, 0,2 mol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió N-acetil-alanina (9,60 g, 73 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 h (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se extinguió la mezcla de reacción con hielo-agua (50 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se filtraron los sólidos precipitados y se secaron para obtener el producto en bruto como un sólido de color marrón claro. Se tomó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional (12,3 g, rendimiento del 90%).

35 Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-(5,7-dimetil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

40 Se disolvió éster metílico del ácido 4-[N'-(2-acetilamino-propionil)-hidrazinocarbonil]-benzoico (12,0 g, 40 mmol) en MeCN (120 ml) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió POCl<sub>3</sub> (60 ml) lentamente a lo largo de 10 minutos y se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C durante 12 h (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-26°C y se concentró para obtener el residuo líquido marrón (20 g). Se extinguió el residuo con hielo-agua (50 ml) y se basificó con carbonato de potasio sólido y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Se lavó la fase de DCM con agua (100 ml), disolución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto como un sólido marrón. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 60-120 de malla y EtOAc al 40% en éter de pet. como eluyente para obtener el producto como un sólido amarillo (3,1 g, rendimiento del 30%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,12 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). CL/EM (método B): 272,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,61 min (pureza: 98,8%).

Producto intermedio 10: 2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-bromobenzoico

5 Se llevó ácido 4-bromo-benzoico (200 g, 994 mmol) a CH<sub>3</sub>OH (3 l) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se le añadió SOCl<sub>2</sub> (591,5 g, 4,97 mol) lentamente a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se agitó durante 12 h (se confirmó que se completó la reacción mediante CL/EM). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-26°C y se concentró para obtener el producto en bruto como un sólido blanco (250 g). Se llevó el producto en bruto a una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (1 l) y se agitó durante 10 minutos. Se filtraron los sólidos precipitados, se lavaron con agua (700 ml) y se secaron para obtener el producto puro como un sólido blanco (194 g, rendimiento del 91%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,88-7,84 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 2H), 3,84 (s, 3H). HPLC (método F) Rt 4,4 min (pureza: 99,1%).

Etapa 2: Hidrazida del ácido 4-bromobenzoico

15 Se llevó éster metílico del ácido 4-bromobenzoico (200 g, 0,93 mol) a EtOH (2,5 l) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrato de hidrazina (232 g, 4,65 mol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 h a 90°C (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-26°C y se concentró para obtener el producto en bruto como un sólido blanco (176 g, rendimiento del 88%). Se tomó el producto en bruto tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,84 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 2H), 4,42 (a, 2H). CL/EM (método A): 217,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,02 min (pureza: 99,6%).

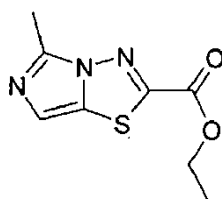
Etapa 3: N-{2-[N'-(4-Bromo-benzoil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-acetamida

20 Se llevó hidrazida del ácido 4-bromobenzoico (175 g, 0,81 mol) a DCM (3 l) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron EDC·HCl (171 g, 0,89 mol), HOBT (120 g, 0,89 mol) y trietilamina (287 g, 2,83 mol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió N-acetil-glicina (104,27 g, 0,89 mol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 h (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se extinguió la mezcla de reacción con hielo-agua (1 l) y se agitó durante 15 minutos. Se filtraron los sólidos precipitados y se secaron para obtener el producto como un sólido blanquecino (150 g, rendimiento del 59%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,43 (s, 1H) 9,98 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,72-7,69 (m, 2H), 3,79 (a, 2H) 1,85 (s, 3H). CL/EM (método A): 316,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,09 min (pureza: 99,7%).

Etapa 4: 2-(4-Bromo-fenil)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol

30 Se disolvió N-{2-[N'-(4-bromo-benzoil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-acetamida (100 g, 0,317 mol) en MeCN (1 l) a 25-26°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió POCl<sub>3</sub> (408 ml) lentamente a lo largo de 10 minutos y se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C y se agitó durante 12 h (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25-26°C y se concentró para obtener el residuo líquido marrón (107 g). Se extinguió el residuo con hielo-agua (750 ml) y se basificó con carbonato de potasio sólido y se extrajo con DCM (1 l x 2). Se lavó la fase de DCM con agua (1 l), disolución de salmuera (500 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el producto en bruto como un sólido marrón. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 60-120 de malla; eluyente: EtOAc al 40% / éter de pet.) para obtener el producto como un sólido amarillo (47 g, rendimiento del 53%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,96- 7,93 (m, 2H), 7,84-7,81 (m, 2H), 6,51 (s,1H), 2,43 (s, 3H). CL/EM (método A): 280,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,77 min (pureza: 99,6%).

Producto intermedio 11: Éster etílico del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico



40

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido hidrazino-carbonilmetil-carbámico

Se disolvió éster metílico de N-(terc-butoxicarbonil)glicina (78,12 ml, 529 mmol) en MeOH (200 ml) a 25°C tras lo

cual se añadió una disolución de hidrato de hidrazina al 100% (77,1 ml, 1586 mmol) a la disolución. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura (se monitorizó si se completó la reacción mediante CCF). Se enfrió la mezcla de reacción hasta T.A. y se concentró a vacío el MeOH para producir un residuo que se redisolvió en DCM (700 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (500 ml) y una disolución saturada de NaCl. Se extrajo el compuesto esperado con DCM (5 x 400 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> para producir tras la evaporación un sólido blanco (76 g, rendimiento del 76%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 6,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H). CL/EM (método A): 216,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 1,02 min (pureza: 99,5%).

Etapa 2: Éster etílico del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-[1,3,4]tiazol-2-carboxílico

Se enfrió hasta 0°C una suspensión de éster terc-butílico del ácido hidrazino-carbonilmetil-carbámico (30 g, 158,6 mmol) y bicarbonato de sodio (14 g, 166,5 mmol) en THF (300 ml) bajo atmósfera inerte y se trató gota a gota con una disolución de cloruro de etil-oxalilo (18,63 ml, 166,5 mmol) en THF (60 ml) a lo largo de un periodo de 60 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 60°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas y se calentó lentamente y se agitó durante la noche a 25°C (se confirmó que se completó la reacción mediante CCF). Se filtró la suspensión y se añadió reactivo de Lawesson (64,14 g, 159 mmol) al filtrado. Se calentó la disolución resultante a 50°C durante 4 horas hasta que se completó la reacción. Se enfrió la reacción hasta T.A., se concentró a vacío y se filtró sobre alúmina (capa rápida) eluyendo con EtOAc (al 100%) para dar un sólido amarillo que se usó directamente sin purificación adicional (29,6g, rendimiento del 65%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CL/EM (método A): 288,2 (M+H)<sup>+</sup>.

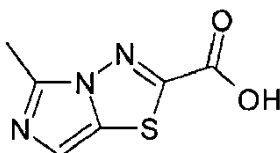
Etapa 3: Éster etílico del ácido 5-[(acetilamino)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico

Bajo atmósfera de nitrógeno, se llevó éster etílico del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (29,50 g, 102,7 mmol) a AcOH (885 ml). Se calentó 24 horas a 115°C hasta que se completó la reacción (se monitorizó la reacción mediante CL/EM). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó dos días. Se concentró a vacío y se precipitó el compuesto esperado mediante la adición de MeCN (250 ml). Después de triturar a 25°C, se obtuvo una suspensión fina y se aisló mediante filtración, proporcionando el compuesto del título como un sólido beis (23,8 g, rendimiento del 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,32 (t, 3H). CL/EM (método A): 230,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Éster etílico del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico

Se llevó éster etílico del ácido 5-[(acetilamino)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico (23,2 g, 101,2 mmol) a una mezcla de MeCN (232 ml) y oxicluro de fósforo (27,87 ml, 303,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 4 horas hasta que se completó la reacción. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se llevó el residuo resultante a EtOAc (300 ml) y se añadió lentamente NaHCO<sub>3</sub> sat. hasta pH 8-9 (500 ml). Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 250 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para producir un sólido amarillo (20,56 g, rendimiento del 96%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,05 (s, 1H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CL/EM (método A): 212 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 1,32 min (pureza: 97,9%).

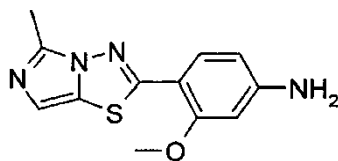
Producto intermedio 12: Ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico



Se saponificó el producto intermedio 11 (20,5 g, 97,04 mmol) durante 30 minutos a temperatura ambiente en una mezcla de THF (410 ml) y NaOH (194 ml, C= 1,00 M, 194,1 mmol). Cuando se completó la reacción (se monitorizó la reacción mediante CL/EM), se concentró a vacío y agua (150 ml) se añadió a la masa de reacción. Se lavó la fase acuosa con EtOAc (100 ml) y entonces se acidificó hasta pH 1 (HCl 1 N, 250 ml) para proporcionar un sólido beis que se filtró como sal de HCl. Se secó a vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (15,3 g, rendimiento del 72%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,45 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Producto intermedio 13: 3-Metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamina





Etapa 1: 2-Hidrazinil-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo

5 A una disolución de éster metílico de N-(terc-butoxicarbonil)glicina (21 g, 110 mmol) en MeOH (100 ml), se le añadió hidrato de hidrazina acuoso (disolución acuosa al 35%, 16 ml, 184 mmol) en una porción. Después de 48 horas a 25°C se concentró la reacción a presión reducida. Se evaporó el disolvente residual con dioxano y MeOH, y se secó a vacío a 40°C durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (21 g, rendimiento del 100%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,94 (s, 1 H); 6,91 (t, J = 6,17 Hz, 1H); 4,18 (s, 2 H); 3,48 (d, J = 6,15 Hz, 2 H); 1,38 (s, 9 H).

Etapa 2: Cloruro de 2-metoxi-4-nitrobenzoílo

10 A una suspensión con agitación de ácido benzoico (5 g, 25 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió DMF (5 gotas) seguido por cloruro de oxalilo (2,3 ml, 26,6 mmol). Después de 18 horas agitando a 25°C se concentró la reacción a presión reducida y se usó inmediatamente (25 mmol, rendimiento del 100%).

Etapa 3: 2-(2-(2-Metoxi-4-nitrobenzoil)hidrazinil)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo

15 A una suspensión con agitación de 2-hidrazinil-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (4,72 g, 25 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (2,1 g, 25 mmol) en THF (40 ml) a 0°C se le añadió lentamente una disolución de cloruro de 2-metoxi-4-nitrobenzoílo (25 mmol) en THF (10 ml) y se permitió que se calentase la reacción hasta 25°C. Después de 4 horas, se le añadió disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (100 ml) y MeOH (20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo pálido (8,7 g, rendimiento del 92%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,22 (s, 2 H); 7,93-7,87 (m, 2 H); 7,81-7,72 (m, 1H); 7,05 (t, J = 6,18 Hz, 1 H); 3,97 (s, 3 H); 3,70-3,59 (m, 2 H); 1,40 (s, 9 H).

Etapa 4: (5-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilcarbamato de terc-butilo

25 A una suspensión espesa con agitación de reactivo de Lawesson (1,09 g, 2,7 mmol) en THF seco (12 ml) se le añadió 2-(2-(2-metoxi-4-nitrobenzoil)hidrazinil)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (1 g, 2,7 mmol) bajo nitrógeno. Se selló la reacción y se calentó a 60°C durante 18 horas. Entonces se enfrió la mezcla y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto resultante mediante cromatografía (gel de sílice, isohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (600 mg, rendimiento del 59%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 8,67 (d, J = 8,67 Hz, 1 H); 7,99 (dd, J = 8,68, 2,14 Hz, 1 H); 7,91 (d, J = 2,13 Hz, 1 H); 5,31 (s, 1 H); 4,80 (d, J = 6,28 Hz, 2 H); 4,13 (s, 3 H); 1,49 (s, 9 H).

30 Etapa 5: N-((5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acetamida

35 Se agitó una disolución de (5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1,6 mmol) en ácido acético (10 ml) en un tubo sellado a 100°C durante 2 días. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta 25°C entonces se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (465 mg, rendimiento del 93%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,84 (t, J = 5,95 Hz, 1 H); 8,56 (d, J = 8,65 Hz, 1 H); 8,06-7,99 (m, 2 H); 4,71 (d, J = 5,92 Hz, 2 H); 4,16 (s, 3 H); 1,91 (s, 3 H).

Etapa 6: 2-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol

40 A una suspensión con agitación de N-((5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acetamida (465 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (1,07 ml, 1,76 g, 11,5 mmol) y se calentó la reacción a 60°C durante 18 horas. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta 25°C entonces se concentró a presión reducida y se usó sin purificación adicional (437 mg, rendimiento del 100%).

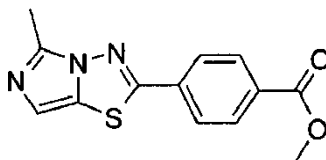
Etapa 7: 3-Metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamina

Se preparó una suspensión espesa de nitrofenil-imidazotiadiazol (1,5 mmol) con polvo de hierro (543 mg, 10,2 mmol) y cloruro de amonio (164 mg 3,1 mmol) en THF (10 ml)/ EtOH (10 ml)/ agua (3 ml). Se selló esta reacción bajo nitrógeno y se calentó rápidamente hasta 90°C durante 1 hora. Se permitió que se enfriase la reacción

hasta 25°C entonces se filtró a través de una capa de celita y se lavó con THF que contenía MeOH al 5%. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa diluida de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido (370 mg, rendimiento del 95%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,88 (d, J = 9,07 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 6,39-6,34 (m, 2 H); 6,16 (s, 2 H); 3,94 (s, 3 H); 2,59 (s, 3 H).

5

Producto intermedio 14: Éster metílico del ácido 4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-[N'-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-hidrazinocarbonil]-benzoico

Se preparó éster metílico del ácido 4-[N'-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-hidrazinocarbonil]-benzoico siguiendo el mismo protocolo que para el producto intermedio 13, etapas 1 a 3, usando éster metílico del ácido 4-(clorocarbonil)benzoico. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,56 (s, 1 H); 10,01 (s, 1 H); 8,07 (d, J = 8,14 Hz, 2 H); 7,99 (d, J = 8,17 Hz, 2 H); 7,06 (t, J = 6,16 Hz, 1 H); 3,90 (s, 3 H); 3,67 (d, J = 6,23 Hz, 2 H); 1,40 (s, 9H).

10

Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-[5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

Se preparó éster metílico del ácido 4-[5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico siguiendo el mismo protocolo que para el producto intermedio 13, etapa 4, usando éster metílico del ácido 4-[N'-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetil)-hidrazinocarbonil]-benzoico. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 8,16-8,12 (m, 2 H); 8,05-8,01 (m, 2 H); 5,30 (s, 1H); 4,76 (d, J = 6,31 Hz, 2 H); 3,96 (s, 3 H); 1,49 (s, 9 H).

15

Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-[5-(acetilamino-metil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

Se preparó el éster metílico del ácido 4-[5-(acetilamino-metil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico siguiendo el mismo protocolo que para el producto intermedio 13, etapa 5, usando éster metílico del ácido 4-[5-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,88 (t, J = 5,92 Hz, 1 H); 8,14-8,08 (m, 4 H); 4,69 (d, J = 5,92 Hz, 2 H); 3,90 (s, 3 H); 1,92 (s, 3 H).

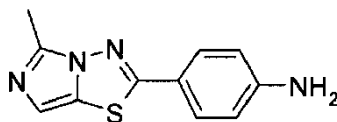
20

Etapa 4: Éster metílico del ácido 4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)benzoico

Se preparó éster metílico del ácido 4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)benzoico siguiendo el mismo protocolo que para el producto intermedio 13, etapa 6, usando el éster metílico del ácido 4-[5-(acetilamino-metil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía (sílice, isohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (450 mg, rendimiento del 95%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15 (d, J = 8,28 Hz, 2 H); 8,09 (d, J = 8,28 Hz, 2 H); 7,00 (s, 1 H); 3,91 (s, 3 H); 2,62 (s, 3 H).

25

Producto intermedio 15: 4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamina



30

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido {2-[N'-(4-nitro-benzoil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-carbámico

Se preparó éster terc-butílico del ácido {2-[N'-(4-nitro-benzoil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-carbámico siguiendo el mismo protocolo que para el producto intermedio 13, etapas 1 a 3, usando cloruro de 4-nitrobenzoilo. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,74 (s, 1H); 10,10 (s, 1H); 8,34 (d, J = 8,63 Hz, 2 H); 8,14-8,06 (m, 2 H); 7,10 (t, J = 6,16 Hz, 1H); 3,67 (d, J = 6,21 Hz, 2 H); 1,40 (s, 9 H).

35

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido [5-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-carbámico

Se preparó éster terc-butílico del ácido [5-(4-Nitro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-carbámico siguiendo el mismo protocolo que para el producto intermedio 13, etapa 4, usando éster terc-butílico del ácido {2-[N'-(4-nitro-benzoil)-hidrazino]-2-oxo-etil}-carbámico. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 8,38-8,30 (m, 2 H); 8,16-8,12 (m, 2 H); 5,40 (s, 1 H);

4,80 (d,  $J = 5,14$  Hz, 2 H); 1,49 (s, 9 H).

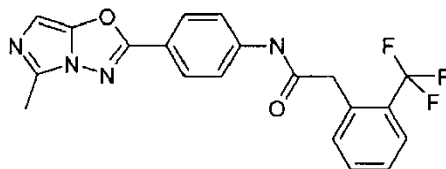
Etapa 3: N-[5-(4-Nitro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-acetamida

Se preparó N-[5-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-acetamida siguiendo el mismo protocolo que para el producto intermedio 13, etapa 5, usando éster terc-butílico del ácido [5-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-carbámico. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d):  $\delta$  8,38-8,31 (m, 2 H); 8,17-8,10 (m, 2 H); 6,33 (s, 1 H); 4,89 (d,  $J = 6,03$  Hz, 2 H); 2,09 (s, 3 H).

Etapa 4: 4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamina

Se preparó 4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)anilina siguiendo el mismo protocolo que para el producto intermedio 13, etapas 6 y 7, usando N-[5-(4-Nitro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-acetamida. Se aisló como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,58 (t,  $J = 8,35$  Hz, 2 H); 6,88 (s, 1 H); 6,71-6,64 (m, 2 H); 6,05 (s, 2 H); 2,54 (s, 3 H).

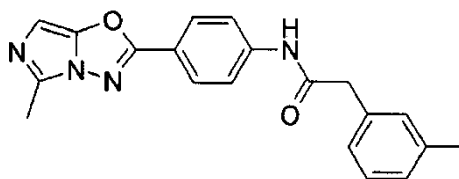
**Ejemplo 1: N-[4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida**



A una disolución de ácido 2-(trifluorometil)fenilacético (80 mg; 0,39 mmol) en DCE (8 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml; 0,78 mmol) y HATU (149 mg; 0,39 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se añadió el producto intermedio 4 (125,9 mg; 0,59 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/MeOH desde 100:0 hasta 80:20) luego mediante MD Autoprep, proporcionando el compuesto del título como una espuma blanca (30 mg, rendimiento del 19%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,65 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J = 8,85$  Hz, 2H), 7,78 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,45 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). CL/EM (método A): 401,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 3,25 min (pureza: 96,7%).

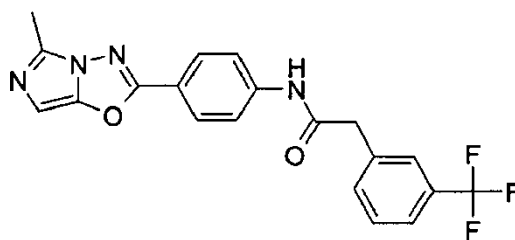
**Ejemplo 2: N-[4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-m-tolil-acetamida**



A una disolución de ácido meta-tolilacético (80 mg; 0,53 mmol) en DCE (8 ml) se le añadió disolución de T3P (al 50% en EtOAc, 0,22 ml; 0,80 mmol) y trietilamina (0,074 ml; 0,53 mmol). Se agitó la disolución a 0°C durante 30 minutos.

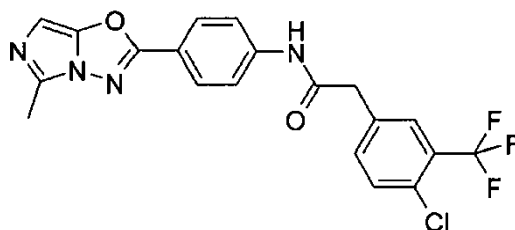
Se le añadió el producto intermedio 4 (171,2 mg; 0,80 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante la noche. Entonces se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/MeOH desde 100:0 hasta 80:20) luego mediante MD Autoprep, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, rendimiento del 17%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,59 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,27 - 7,01 (m, 4H), 6,5 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). CL/EM (método A): 347,12 (M+H)<sup>+</sup>. 345,05 (M-H)<sup>-</sup>. HPLC (método F) Rt 2,81 min (pureza: 99,3%).

**Ejemplo 3: N-[4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida**



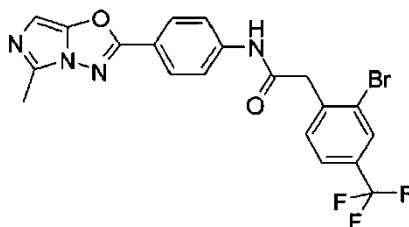
Se añadió cloruro de oxalilo (889 mg; 7 mmol) a una disolución de ácido 3-(trifluorometil)fenilacético (428,8 mg; 2,1 mmol) y DMF (0,005 ml) en DCM (15 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró a vacío y se llevó el residuo a DCM (2 ml) y se añadió a una suspensión del producto intermedio 4 (150 mg; 0,70 mmol) en DMF (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (108,6 mg; 0,84 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x 15 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar el producto en bruto como un aceite amarillo. Se cristalizó en MeCN caliente, proporcionando el producto del título como un sólido beis (148 mg, rendimiento del 53%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,65 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,68-7,54 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). CL/EM (método A): 401,17 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 3,21 min (pureza: 99,8%).

#### Ejemplo 4: 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-N-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida

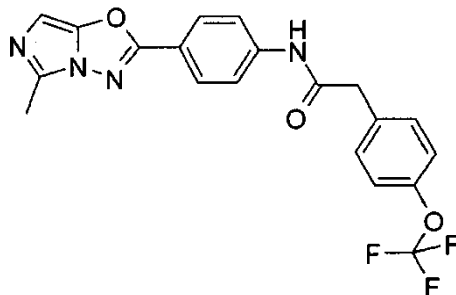


Se añadió cloruro de oxalilo (133 mg; 1,05 mmol) a una disolución de ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilacético (50 mg; 0,21 mmol) y DMF (0,005 ml) en DCM (6 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Se concentró a vacío y se llevó el residuo a DCM (6 ml). Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (72,23 µl; 0,42 mmol) y el producto intermedio 4 (67,34 mg; 0,31 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x 15 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar el producto en bruto como un sólido blanco (15 mg, rendimiento del 16%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10,68 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,91 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,88 Hz, 2H), 7,75 - 7,60 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). CL/EM (método A): 435,02 (M+H)<sup>+</sup>. 433,03 (M-H)<sup>-</sup>. HPLC (método F) Rt 3,52 min (pureza: 98,6%).

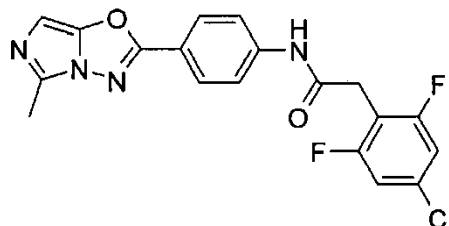
#### Ejemplo 5: 2-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenil)-N-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida



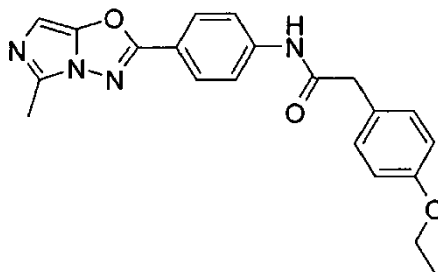
A una disolución de ácido 2-bromo-4-(trifluorometil)fenilacético (126,84 mg; 0,45 mmol) en DMF seca (2 ml) en un vial para MW, se le añadió T3P (disolución al 50% en EtOAc, 0,15 ml; 0,56 mmol) y trietilamina (0,05 ml; 0,37 mmol) a 0°C bajo atmósfera inerte. Se agitó la disolución durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió entonces una disolución del producto intermedio 4 (80 mg; 0,37 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se le añadió EtOAc (20 ml) y se lavó la disolución con NaHCO<sub>3</sub> sat. (15 ml), agua (15 ml), salmuera (15 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtración y evaporación de los disolventes, se obtuvo un aceite amarillo. Se purificó mediante MD Autoprep, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, rendimiento del 9%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10,75 (s, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 3H), 7,90 - 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,05 (s a, 2H), 2,44 (s, 3H). CL/EM (método A): 481,00 (M+H)<sup>+</sup>. 479,02 (M-H)<sup>-</sup>. HPLC (método F) Rt 4,13 min (pureza: 97,6%).

**Ejemplo 6: N-[4-(5-Metil-imidazol[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida**

5 A una disolución de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilacético (106,88 mg; 0,49 mmol) en DMF seca (2 ml) en un vial para MW, se le añadió T3P (disolución al 50% en EtOAc, 0,15 ml; 0,56 mmol) y trietilamina (0,05 ml; 0,37 mmol) a 0°C bajo atmósfera inerte. Se agitó la disolución durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió entonces una disolución del producto intermedio 4 (80 mg; 0,37 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se le añadió EtOAc (20 ml) y se lavó la disolución con NaHCO<sub>3</sub> sat. (15 ml), agua (15 ml), salmuera (15 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de filtración y evaporación de los disolventes, se obtuvo un aceite amarillo. Se purificó mediante MD Autoprep, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (64 mg, rendimiento del 41%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10,64 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). CL/EM (método A): 417,07 (M+H)<sup>+</sup>. 415,06 (M-H)<sup>-</sup>. HPLC (método F) Rt 3,34 min (pureza: 99,5%).

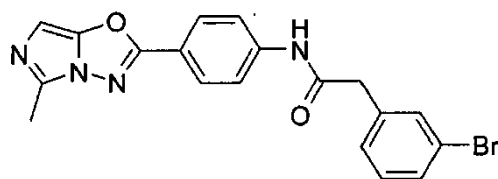
**Ejemplo 7: 2-(4-Cloro-2,6-difluoro-fenil)-N-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida**

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 6, partiendo de ácido 4-cloro-2,6-difluorofenilacético (115,71 mg; 0,56 mmol). Se aisló como un sólido blanco (32 mg, rendimiento del 21%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10,75 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,86 Hz, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). CL/EM (método A): 403,0 (M+H)<sup>+</sup>. 401,0 (M-H)<sup>-</sup>. HPLC (método F) Rt 3,08 min (pureza: 97,6%).

**Ejemplo 8: 2-(4-Etoxi-fenil)-N-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida**

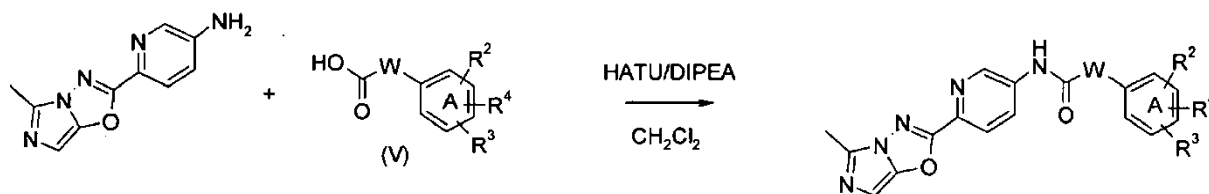
25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 6, partiendo de ácido 4-etoxifenilacético (100,9 mg; 0,56 mmol). Se aisló como un sólido blanco (73 mg, rendimiento del 52%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,72 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,5 (s, 1H), 3,99 (q, J = 7,08, 7,17 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,31 (tr, J = 6,91 Hz, 3H). CL/EM (método A): 377,12 (M+H)<sup>+</sup>. 375,10 (M-H)<sup>-</sup>. HPLC (método F) Rt 2,80 min (pureza: 97,4%).

**Ejemplo 9: 2-(3-Bromo-fenil)-N-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida**



- 5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 6, partiendo de ácido 3-bromofenilacético (180,69 mg; 0,84 mmol). Se aisló como un sólido blanco (23 mg, rendimiento del 8%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10,62 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). CL/EM (método A): 412,97 (M+H)<sup>+</sup>. 411,03 (M-H)<sup>-</sup>. HPLC (método F) Rt 3,63 min (pureza: 93,9%).

#### Método representativo A

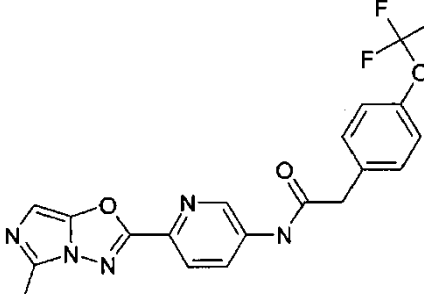
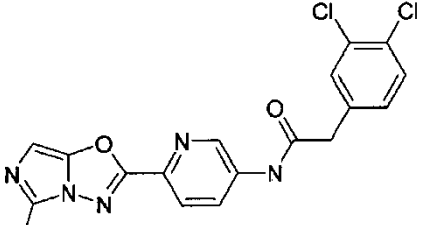
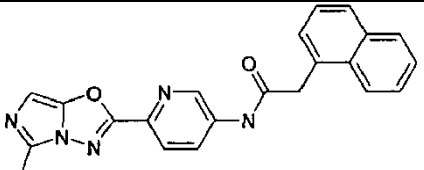
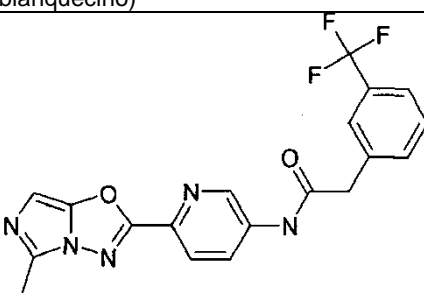
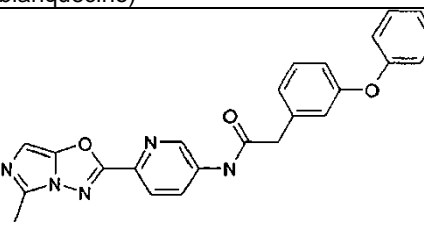


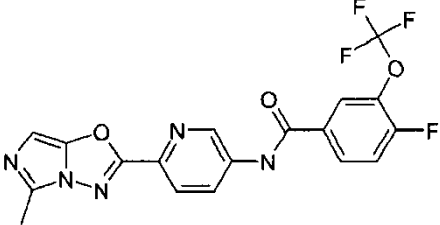
#### Producto intermedio 5

- 10 Se mezcló una disolución del producto intermedio 5 (80 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (4 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) con HATU (212,0 mg, 0,5579 mmol, 1,5 equiv.) y el ácido carboxílico apropiado de fórmula (V) (1,5 equiv.), se añadió DIPEA (0,19 ml, 1,12 mmol, 3 equiv.) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 días en un agitador orbital. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar el disolvente, entonces se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml), se lavó la fase orgánica combinada con disolución de salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo - acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto.
- 15

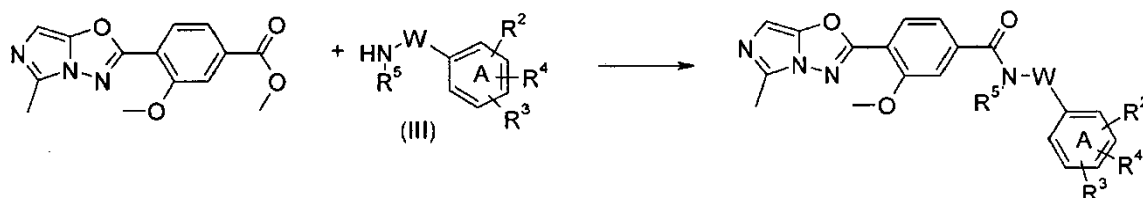
Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo A con el producto intermedio 5 y un ácido carboxílico apropiado de fórmula (V):

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
10	<p>2-</p> <p>(2,5-Dimetil-fenil)-N-[6-(5-metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,37 <sup>†</sup> (99,1%)	362,0 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,78 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s, 6H)

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
11	 <p>N-[6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,75 <sup>1</sup> (98,4%)	418,0 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,85 (s, 1H), 8,92-8,92 (m, 1H), 8,32 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,44 (s, 3H)
12	 <p>2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[6-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,66 <sup>1</sup> (98,7%)	402,0 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,83 (s, 1H), 8,92 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,44 (s, 3H)
13	 <p>N-[6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-2-naftalen-1-il-acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,58 <sup>1</sup> (96,9%)	384,3 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,99 (s, 1H), 8,95 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31-8,34 (m, 1H), 8,09-8,15 (m, 2H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,47-7,59 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,44 (s, 3H)
14	 <p>N-[6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,59 <sup>f</sup> (99,1%)	402,0 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,87 (s, 1H), 8,92 (t, J = 0,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,44 (s, 3H)
15	 <p>N-[6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-2-(3-fenoxi-fenil)-acetamida (sólido amarillo)</p>	3,86 <sup>1</sup> (99,2%)	426,2 (M+H) <sup>+</sup>	

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
16	 <p>4-Fluoro-N-[6-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-3-trifluorometoxi-benzamida (sólido blanquecino)</p>	3,76 <sup>a</sup> (97,8%)	422 (M+H) <sup>+</sup>	
<sup>a</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.				

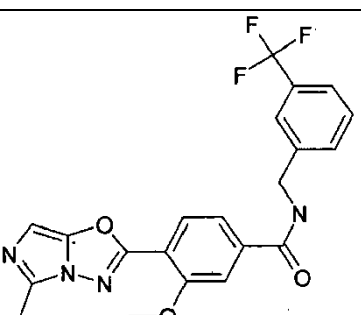
## Método representativo B



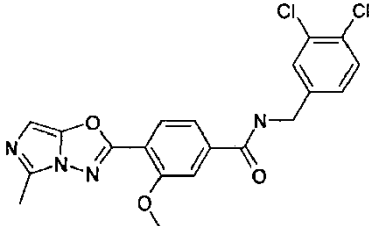
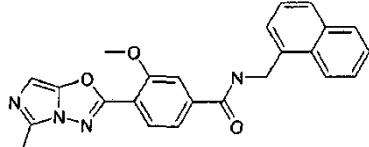
## Producto intermedio 7

- 5 Se llevaron el aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABAL-Me<sub>3</sub>, 267 mg, 1,04 mmol, 1,5 equiv.) y la amina apropiada de fórmula (III) (1,04 mmol, 1,5 equiv.) en THF anhidro (3 ml) a un vial para microondas de 10 ml. Se calentó hasta 130°C durante 20 min. Entonces se le añadió el producto intermedio 7 (199 mg, 0,69 mmol, 1 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción a 130°C durante otros 30 min. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió mediante la adición de HCl 2 M. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo - acetato de etilo como eluyentes para obtener la amida pura.

Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo B, con el producto intermedio 7 y una amina apropiada de fórmula (III):

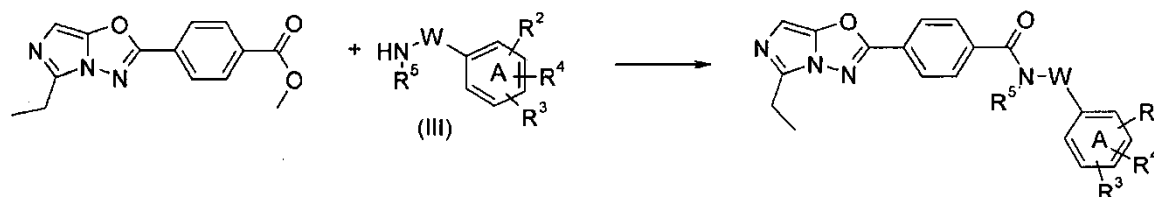
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
18	 <p>3-Metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-N-(3-trifluorometil-bencil)-benzamida (sólido blanco)</p>	3,70 <sup>a</sup> (94,9%)	431,0 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57-7,73 (m, 6H), 6,50 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)



N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
19	 <p>N-(3,4-Dicloro-bencil)-3-metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-benzamida (sólido blanquecino)</p>	3,77 <sup>1</sup> (96,8%)	431,0 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)
20	 <p>3-Metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-N-naftalen-1-ilmetil-benzamida (sólido blanquecino)</p>	3,60 <sup>1</sup> (99,1%)	413,0 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,30 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95-8,01 (m, 2H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 4H), 4,99 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,44 (s, 3H)

<sup>a-1</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

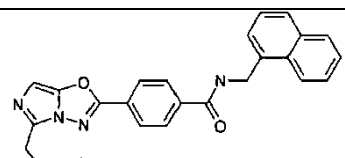
#### Método representativo C



#### Producto intermedio 8

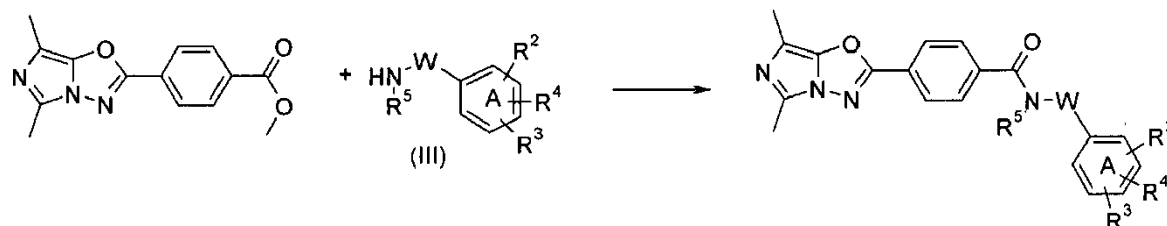
- 5 Se llevaron aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABAL-Me<sub>3</sub>, 267 mg, 1,04 mmol, 1,5 equiv.) y la amina apropiada de fórmula (III) (1,04 mmol, 1,5 equiv.) en THF anhidro (3 ml) a un vial para microondas de 10 ml. Se calentó hasta 130°C durante 20 min. Entonces se le añadió el producto intermedio 8 (187 mg, 0,69 mmol, 1 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción a 130°C durante otros 30 min. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió mediante la adición de HCl 2 M. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo - acetato de etilo como eluyentes para obtener la amida pura.
- 10

Se preparó el siguiente compuesto a partir del producto intermedio 8 siguiendo el método C, usando la amina apropiada de fórmula (III):

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
21	 <p>4-(5-Etil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-N-naftalen-1-ilmetil-benzamida (sólido blanquecino)</p>	3,86 <sup>1</sup> (99,3%)	397,3 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,31 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,10-8,18 (m, 4H), 7,95-7,97 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,47-7,60 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 4,98 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,83 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

<sup>a-1</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

## Método representativo D



## Producto intermedio 9

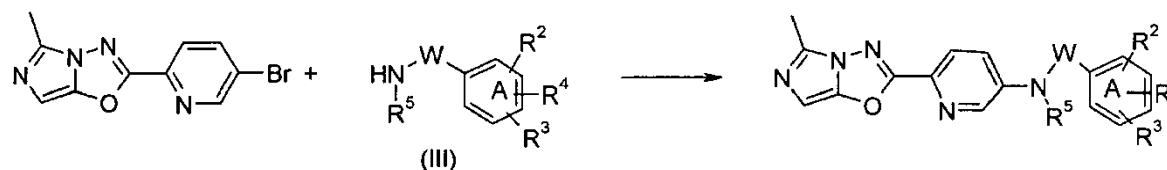
- 5 Se añadió trimetilaluminio (disolución 2 M en THF, 0,41 ml, 0,81 mmol) gota a gota a una disolución fría (0°C) de amina de fórmula (III) (142 mg, 0,81 mmol) en DCE (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos tras lo cual se añadió una disolución del producto intermedio 9 (100 mg, 0,37 mmol) en DCE (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, luego 3 horas a 70°C antes de extinguirse con agua (20 ml). Se lavó la fase de DCE con sal de Rochelle acuosa (2 x 20 ml), salmuera (20 ml) y finalmente se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para producir un aceite amarillo. Se purificó el material en bruto mediante
- 10 cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice de 60-120 de malla; eluyente: EtOAc al 40% en DCM) proporcionando el compuesto esperado como un sólido.

Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo D con el producto intermedio 9 y una amina apropiada de fórmula (III):

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
22	<p>4-(5,7-Dimetil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-N-naftalen-1-ilmetil-benzamida (sólido blanco)</p>	3,62 <sup>a-f</sup> (95,7%)	397,1 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,14 (d, J = 7 Hz, 3H), 7,99-7,86 (m, 4H), 7,63-7,45 (m, 4H), 6,54-6,49 (m, 1H), 5,15 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)
23	<p>4-(5,7-Dimetil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-N-(2-trifluorometilbencil)-benzamida (sólido blanco)</p>	3,63 <sup>a-f</sup> (99,8%)	415,06 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 4,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H)

<sup>a-f</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

## Método representativo E

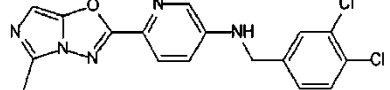


- 15 Producto intermedio 1

- 20 Se cargó un tubo de carrusel con el producto intermedio 1 (100 mg, 0,358 mmol), una amina de fórmula (III) (0,358 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (16 mg, 0,017 mmol), Xantphos (31 mg, 0,057 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116 mg, 0,358 mmol). Se le añadió dioxano (3 ml) se le añadió y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se selló el tubo de carrusel y se agitó la reacción a 110°C durante la noche. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta 25°C y entonces se repartió entre DCM (30 ml) y agua (25 ml). Se recogió la fase orgánica y se extrajo la fase

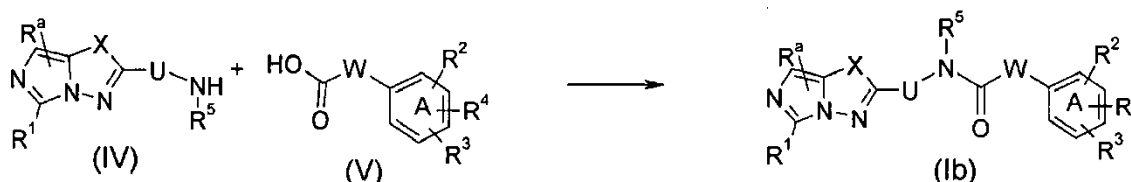
acuosa con DCM (2 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $MgSO_4$ ), se filtraron, y se evaporaron hasta sequedad a vacío. Se disolvió el residuo en bruto en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa.

Se preparó el siguiente compuesto a partir del producto intermedio 1 siguiendo el método E, usando la amina apropiada de fórmula (III):

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
28	 (3,4-Dicloro-bencil)-[6-(5-metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-amina (sólido marrón)	2,87 <sup>b</sup> (97,9%)	374 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,18 (d, J = 2,76 Hz, 1 H); 7,86 (d, J = 8,73 Hz, 1 H); 7,68-7,60 (m, 2 H), 7,54 (t, J = 6,18 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 8,28, 2,05 Hz, 1 H); 7,04 (dd, J = 8,77, 2,80 Hz, 1 H); 6,46 (s, 1 H); 4,46 (d, J = 6,13 Hz, 2 H); 2,42 (s, 3 H).

<sup>a</sup>-<sup>t</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

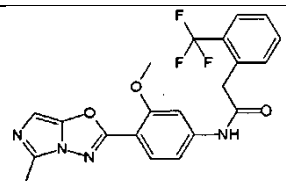
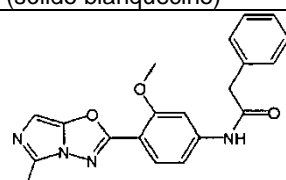
### 5 Método representativo F

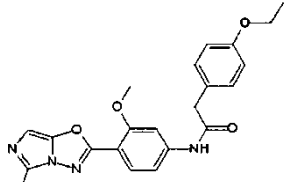
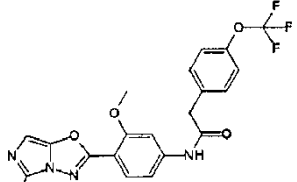
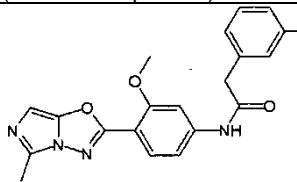
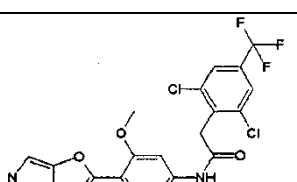
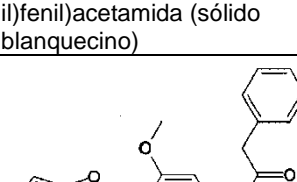


Se cargó un tubo de carrusel con un ácido de fórmula (V) (0,275 mmol), una disolución de una amina de fórmula (IV) (0,25 mmol) en DMF (0,75 ml) y una disolución de HATU (95 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,5 ml). Se le añadió base de Hunig (43 µl, 0,25 mmol) y se selló el tubo de carrusel. Después de 16 horas a 25°C, se purificó directamente la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa.

10

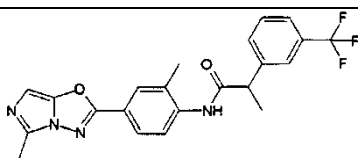
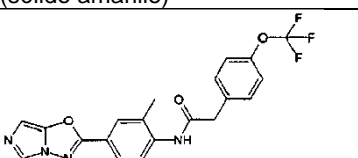
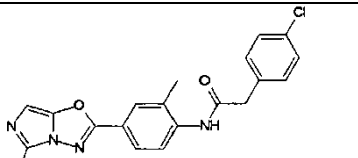
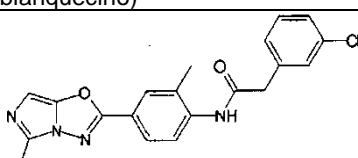
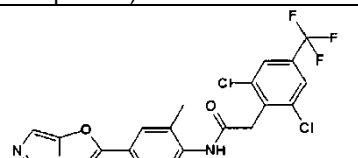
Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo F con el producto intermedio 2 y un ácido apropiado de fórmula (V):

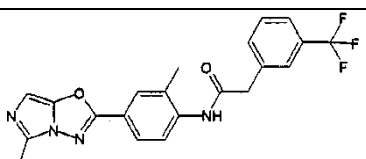
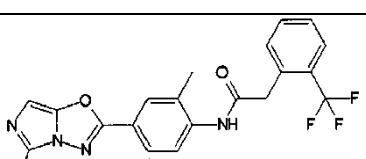
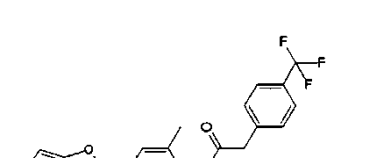
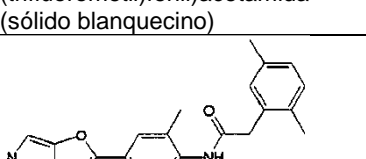
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
37	 N-(3-metoxi-4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida (sólido blanquecino)	3,23 <sup>a</sup> (97,6%)	431 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,65 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 8,60 Hz, 1 H); 7,73 (d, J = 7,92 Hz, 1 H); 7,71-7,65 (m, 2 H); 7,57-7,48 (m, 2 H); 7,31 (dd, J = 8,63, 1,86 Hz, 1 H); 6,47 (s, 1 H); 4,00 (s, 2 H); 3,89 (s, 3 H); 2,44 (s, 3 H).
36	 N-(3-metoxi-4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-fenilacetamida (sólido blanquecino)	2,96 <sup>a</sup> (98,4%)	363 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,59 (s, 1H); 7,85 (d, J = 8,60 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 1,85 Hz, 1 H); 7,38-7,32 (m, 5 H); 7,29-7,24 (m, 1 H); 6,46 (s, 1 H); 3,90 (s, 3 H); 3,71 (s, 2 H); 2,43 (s, 3 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
35	 <p>2-(4-etoxifenil)-N-(3-metoxi-4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,57 <sup>a</sup> (98,8%)	407 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,53 (s, 1 H); 7,84 (d, J = 8,60 Hz, 1 H); 7,66 (d, J = 1,84 Hz, 1 H); 7,35 (dd, J = 8,63, 1,86 Hz, 1 H); 7,25 (d, J = 8,48 Hz, 2 H); 6,91-6,87 (m, 2 H); 6,46 (s, 1 H); 4,00 (q, J = 6,98 Hz, 2 H); 3,89 (s, 3 H); 3,62 (s, 2 H); 2,43 (s, 2 H); 1,32 (t, J = 6,96 Hz, 3H).
34	 <p>N-(3-metoxi-4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,34 <sup>a</sup> (98,4%)	447 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,63 (s, 1 H); 7,85 (d, J = 8,60 Hz, 1 H); 7,67 (d, J = 1,85 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 8,49 Hz, 2 H); 7,36-7,31 (m, 3 H); 6,46 (s, 1 H); 3,90 (s, 3 H); 3,78 (s, 2 H); 2,43 (s, 3 H).
33	 <p>2-(3-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,67 <sup>a</sup> (98,6%)	397 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,61 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 8,60 Hz, 1 H); 7,66 (d, J = 1,85 Hz, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 7,40-7,28 (m, 4 H); 6,46 (s, 1 H); 3,90 (s, 3 H); 3,75 (s, 2 H); 2,43 (s, 3 H).
32	 <p>2-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(3-metoxi-4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	4,08 <sup>a</sup> (98,7%)	499 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,85 (s, 1 H); 7,99 (s, 2 H); 7,87 (d, J = 8,59 Hz, 1 H); 7,67 (d, J = 1,84 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J = 8,60, 1,88 Hz, 1 H); 6,47 (s, 1 H); 4,21 (s, 2 H); 3,89 (s, 3 H); 2,44 (s, 3 H).
31	 <p>N-(3-metoxi-4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,31 <sup>a</sup> (98,5%)	431 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,65 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 8,61 Hz, 1 H); 7,72 (s, 1 H); 7,67 (s, 2 H); 7,64 (s, 1 H); 7,60 (d, J = 7,60 Hz, 1 H); 7,34 (dd, J = 8,63, 1,86 Hz, 1 H); 6,46 (s, 1 H); 3,90 (s, 3 H); 3,87 (s, 2 H); 2,43 (s, 3 H).

<sup>a-f</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

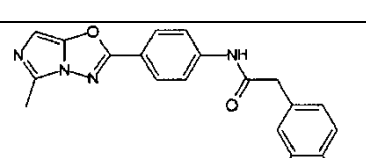
Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo F con el producto intermedio 3 y un ácido apropiado de fórmula (V):

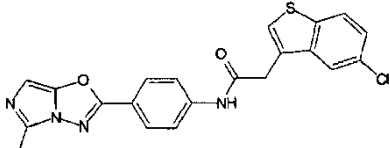
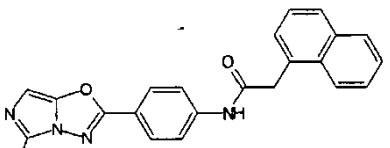
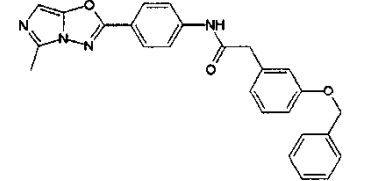
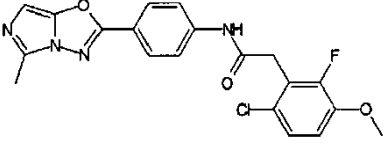
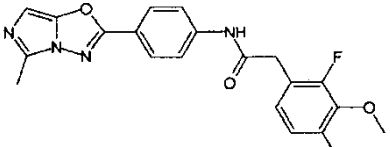
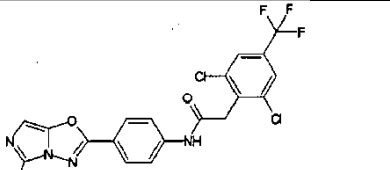
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
46	 <p><i>N</i>-(2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)propanamida (sólido amarillo)</p>	4,00 <sup>a</sup> (99,0%)	429 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,71 (s, 1 H); 7,89 (d, <i>J</i> = 2,06 Hz, 1 H); 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,48, 2,16 Hz, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 7,73 (t, <i>J</i> = 7,61 Hz, 2 H); 7,68-7,58 (m, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 4,16 (q, <i>J</i> = 7,01 Hz, 1 H); 2,44 (s, 3 H); 2,32-2,20 (m, 3 H); 1,50 (d, <i>J</i> = 6,99 Hz, 3 H).
45	 <p><i>N</i>-(2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (sólido blanco)</p>	3,83 <sup>a</sup> (97,6%)	431 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,72 (s, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 7,85 (s, 2 H); 7,50 (d, <i>J</i> = 8,21 Hz, 2 H); 7,35 (d, <i>J</i> = 8,16 Hz, 2 H); 6,66 (s, 1 H); 3,83 (s, 2 H); 2,49 (s, 3 H); 2,34 (s, 3 H).
44	 <p>2-(4-clorofenil)-<i>N</i>-(2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	2,44 <sup>b</sup> (96,4%)	381 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,70 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,86-7,79 (m, 2 H); 7,44-7,37 (m, 4 H); 6,50 (s, 1 H); 3,78 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H); 2,33 (s, 3 H).
43	 <p>2-(3-clorofenil)-<i>N</i>-(2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	10,07 <sup>c</sup> (97,3%)	381 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,71 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,87-7,80 (m, 2 H); 7,46 (s, 1 H); 7,41-7,31 (m, 3 H); 6,51 (s, 1 H); 3,80 (s, 2 H); 2,45 (s, 3 H); 2,34 (s, 3 H).
42	 <p>2-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-<i>N</i>-(2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,33 <sup>b</sup> (98,2%)	483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,94 (s, 1 H); 7,98 (s, 2 H); 7,93 (s, 1 H); 7,85 (dd, <i>J</i> = 8,52, 2,09 Hz, 1 H); 7,79 (d, <i>J</i> = 8,50 Hz, 1 H); 6,51 (s, 1 H); 4,26 (s, 2 H); 2,45 (s, 3 H); 2,39 (s, 3 H).

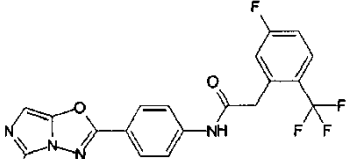
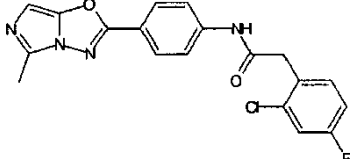
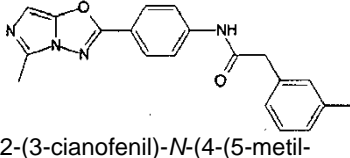
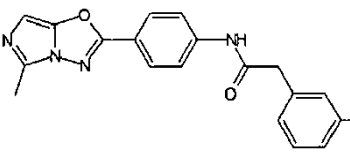
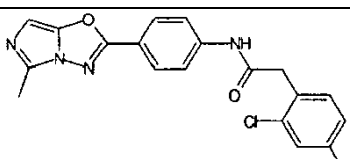
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
41	 <p><i>N</i>-(2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,71 <sup>a</sup> (98,2%)	415 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,75 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,87-7,80 (m, 2 H); 7,75 (s, 1 H); 7,71-7,55 (m, 3 H); 6,50 (s, 1 H); 3,91 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H); 2,34 (s, 3 H).
40	 <p><i>N</i>-(2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	2,95 <sup>b</sup> (99,6%)	415 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,74 (s, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 7,85 (dd, <i>J</i> = 8,54, 2,09 Hz, 1 H); 7,80 (d, <i>J</i> = 8,50 Hz, 1 H); 7,73 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 1 H); 7,67 (t, <i>J</i> = 7,59 Hz, 1 H); 7,56 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 1 H); 7,51 (t, <i>J</i> = 7,68 Hz, 1 H); 6,51 (s, 1 H); 4,05 (s, 2 H); 2,45 (s, 3 H); 2,37 (s, 3 H).
39	 <p><i>N</i>-(2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,46a (98,5%)	415 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,76 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,88-7,79 (m, 2 H); 7,72 (d, <i>J</i> = 8,03 Hz, 2 H); 7,60 (d, <i>J</i> = 7,97 Hz, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 3,90 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H); 2,34 (s, 3 H).
38	 <p>2-(2,5-dimetilfenil)-<i>N</i>-(2-metil-4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,57 <sup>a</sup> (98,0%)	375 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,59 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,84 (d, <i>J</i> = 1,30 Hz, 2 H); 7,12-7,03 (m, 2 H); 6,98 (d, <i>J</i> = 7,74 Hz, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 3,76 (s, 2 H); 2,45 (s, 3 H); 2,34 (s, 3 H); 2,27 (s, 3 H); 2,26 (s, 3 H).

<sup>a-1</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

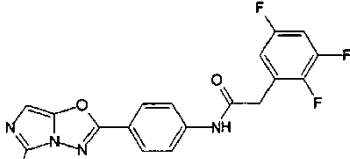
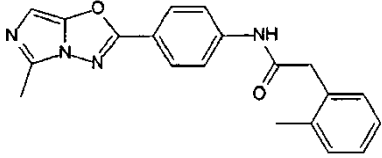
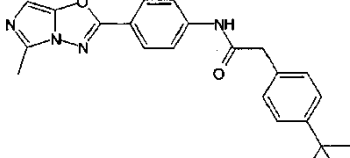
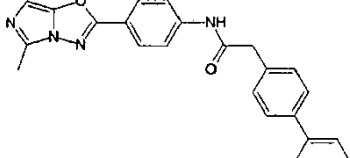
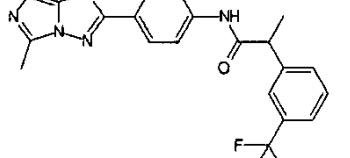
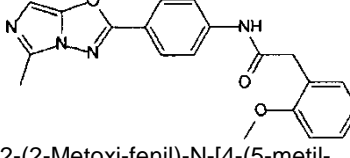
Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo F con el producto intermedio 4 y un ácido apropiado de fórmula (V):

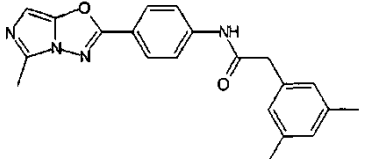
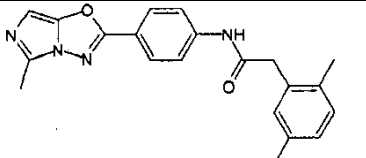
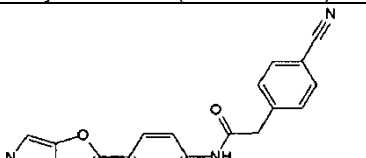
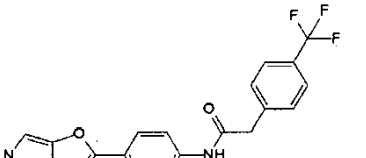
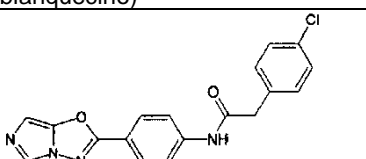
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
77	 <p>2-(3,4-diclorofenil)-<i>N</i>-(4-(5-metil-imidazo[5,1-<i>b</i>][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	2,62 <sup>a</sup> (96,1%)	401 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,62 (s, 1 H); 8,00 (d, <i>J</i> = 8,67 Hz, 2 H); 7,84 (d, <i>J</i> = 8,67 Hz, 2 H); 7,65-7,59 (m, 2 H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,28, 2,06 Hz, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 3,77 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
73	 <p>2-(5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	4,00 <sup>a</sup> (95,3%)	423 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,70 (s, 1 H); 8,08-7,97 (m, 4 H); 7,86 (d, J = 8,47 Hz, 2 H); 7,74 (s, 1 H); 7,42 (d, J = 8,65 Hz, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 4,01 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).
71	 <p>N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(naftalen-1-il)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,83 <sup>a</sup> (98,3%)	383 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,76 (s, 1 H); 8,12 (d, J = 8,29 Hz, 1 H); 8,02-7,92 (m, 3 H); 7,88-7,83 (m, 3 H); 7,61-7,46 (m, 4 H); 6,51 (s, 1 H); 4,22 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).
70	 <p>2-(3-(benciloxi)fenil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,15 <sup>b</sup> (98,1%)	439 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,58 (s, 1 H); 8,03-7,96 (m, 2 H); 7,88-7,82 (m, 2 H); 7,46-7,28 (m, 6 H); 7,25 (t, J = 7,90 Hz, 1 H); 7,02 (d, J = 2,14 Hz, 1 H); 6,95-6,89 (m, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 5,13-5,04 (m, 2 H); 3,68 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).
69	 <p>2-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	9,85 <sup>c</sup> (95,1%)	415 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,72 (s, 1 H); 8,03-7,97 (m, 2 H); 7,86-7,80 (m, 2 H); 7,29 (dd, J = 8,95, 1,75 Hz, 1 H); 7,16 (t, J = 8,99 Hz, 1 H); 6,51 (s, 1 H); 3,94 (d, J = 2,03 Hz, 2 H); 3,87 (s, 3 H); 2,44 (s, 3 H).
68	 <p>2-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,38 <sup>a</sup> (99,1%)	399 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,64 (s, 1 H); 8,02-7,98 (m, 2 H); 7,87-7,81 (m, 2 H); 7,17-7,08 (m, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 3,92 (s, 4 H); 3,80 (s, 3 H); 2,44 (s, 3 H).
67	 <p>2-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	4,03 <sup>a</sup> (95,7%)	469 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,85 (s, 1 H); 8,04-7,96 (m, 4 H); 7,86-7,78 (m, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 4,21 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
66	 <p>2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanco)</p>	3,88 <sup>a</sup> (98,7%)	419 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,66 (s, 1 H); 8,03-7,97 (m, 2 H); 7,84-7,77 (m, 3 H); 7,46 (dd, J = 9,81, 2,65 Hz, 1 H); 7,40-7,33 (m, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 4,03 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).
65	 <p>2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	2,86 <sup>b</sup> (99,2%)	385 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,66 (s, 1 H); 8,03-7,97 (m, 2 H); 7,87-7,81 (m, 2 H); 7,53-7,43 (m, 2 H); 7,23 (td, J = 8,52, 2,71 Hz, 1 H); 6,52 (s, 1 H); 3,91 (s, 2 H); 2,45 (s, 3 H).
64	 <p>2-(3-cianofenil)-N-(4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,33 <sup>a</sup> (99,4%)	358 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,65 (s, 1 H); 8,02-7,98 (m, 2 H); 7,89-7,79 (m, 3 H); 7,76 (dt, J = 7,69, 1,44 Hz, 1 H); 7,70 (d, J = 7,90 Hz, 1 H); 7,57 (t, J = 7,73 Hz, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 3,83 (s, 2-(3-cianofenil)-N-(4-(5-2 H); 2,44 (s, 3 H).
63	 <p>2-(3-clorofenil)-N-(4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	10,0 <sup>c</sup> (97,9%)	367 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,61 (s, 1 H); 8,03-7,96 (m, 2 H); 7,87-7,80 (m, 2 H); 7,43 (s, 1 H); 7,41-7,29 (m, 3 H); 6,51 (s, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).
62	 <p>2-(2,4-diclorofenil)-N-(4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,01 <sup>b</sup> (98,8%)	401 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,67 (s, 1 H); 8,04-7,98 (m, 2 H); 7,87-7,81 (m, 2 H); 7,63 (d, J = 2,12 Hz, 1 H); 7,49 (d, J = 8,29 Hz, 1 H); 7,44 (dd, J = 8,25, 2,14 Hz, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 3,92 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).

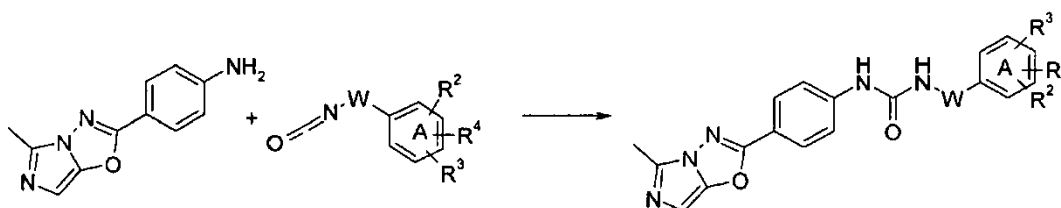


N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
61	 <p>N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(2,3,5-trifluorofenil)acetamida (sólido blanco)</p>	3,75 <sup>a</sup> (98,3%)	387 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,70 (s, 1 H); 8,05-7,97 (m, 2 H); 7,87-7,79 (m, 2 H); 7,51-7,42 (m, 1 H); 7,22-7,17 (m, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 3,90 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).
60	 <p>N-[4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-o-tolilacetamida (sólido blanquecino)</p>	2,31 <sup>b</sup> (99,5%)	347 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,58 (s, 1 H); 8,04-7,96 (m, 2 H); 7,89-7,83 (m, 2 H); 7,28-7,22 (m, 1 H); 7,21-7,12 (m, 3 H); 6,50 (s, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H); 2,30 (s, 3 H).
57	 <p>2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (sólido blanquecino)</p>	2,74 <sup>b</sup> (99,3%)	389 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,57 (s, 1 H); 8,01-7,96 (m, 2 H); 7,88-7,82 (m, 2 H); 7,38-7,33 (m, 2 H); 7,27 (d, J = 8,16 Hz, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 3,66 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H); 1,27 (s, 9 H).
56	 <p>2-Bifenil-4-il-N-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,15 <sup>b</sup> (91,2%)	409 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,69 (s, 1 H); 8,00 (d, J = 8,48 Hz, 2 H); 7,87 (d, J = 8,53 Hz, 2 H); 7,65 (t, J = 7,91 Hz, 4 H); 7,50-7,42 (m, 4 H); 7,36 (t, J = 7,42 Hz, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 2,44 (s, 4 H).
55	 <p>N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)propanamida (sólido blanquecino)</p>	2,73 <sup>b</sup> (98,9)	415 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 10,57 (1 H, s), 8,01-7,95 (2 H, m), 7,87-7,81 (2 H, m), 7,77-7,66 (2 H, m), 7,67-7,56 (2 H, m), 6,49 (1 H, s), 4,02 (1 H, q, J = 6,99 Hz), 2,44 (3 H, s), 1,49 (3 H, d, J = 6,97 Hz).
53	 <p>2-(2-Metoxi-fenil)-N-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (sólido blanco)</p>	3,10 <sup>a</sup> (98,3%)	363 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,50 (s, 1 H); 8,01-7,96 (m, 2 H); 7,89-7,82 (m, 2 H); 7,28-7,21 (m, 2 H); 6,99 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 6,92 (td, J = 7,41, 1,12 Hz, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 3,70 (s, 2 H); 2,44 (s, 2 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
51	 2-(3,5-Dimetil-fenil)-N-[4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (sólido blanco)	2,49 <sup>b</sup> (98,9%)	361 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,59 (s, 1 H); 8,02 (d, J = 8,63 Hz, 2 H); 7,87 (d, J = 8,65 Hz, 2 H); 6,95 (s, 2 H); 6,89 (s, 1 H); 6,72 (s, 1 H); 3,62 (s, 2 H); 2,26 (s, 6 H).
50	 2-(2,5-Dimetil-fenil)-N-[4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (sólido blanco)	2,95 <sup>b</sup> (99,2%)	361 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,58 (s, 1 H); 8,03-7,96 (m, 2 H); 7,90-7,82 (m, 2 H); 7,06 (d, J = 5,91 Hz, 2 H); 7,00-6,94 (m, 1 H); 6,55 (s, 1 H); 3,71 (s, 2 H); 2,25 (s, 6 H).
49	 2-(4-Ciano-fenil)-N-[4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (sólido blanquecino)	9,58 <sup>c</sup> (97,2%)	358 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,67 (s, 1 H); 8,04-7,96 (m, 2 H); 7,87-7,79 (m, 4 H); 7,55 (d, J = 8,06 Hz, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 3,86 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).
48	 N-[4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-(4-trifluorometilfenil)-acetamida (sólido blanquecino)	3,9 <sup>a</sup> (96,9%)	401 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,66 (s, 1 H); 8,02-7,97 (m, 2 H); 7,87-7,81 (m, 2 H); 7,72 (d, J = 8,06 Hz, 2 H); 7,58 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 3,85 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).
47	 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (sólido blanquecino)	3,8 <sup>a</sup> (98,25%)	367 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,60 (s, 1 H); 8,04-7,96 (m, 2 H); 7,88-7,80 (m, 2 H); 7,43-7,35 (m, 4 H); 6,50 (s, 1 H); 3,73 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).

<sup>a-f</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

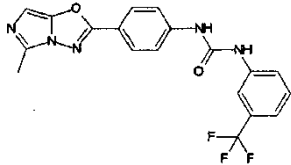
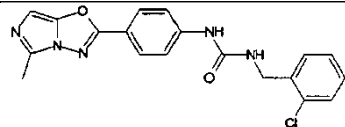
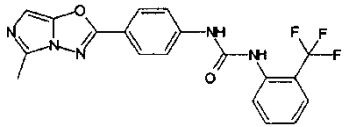
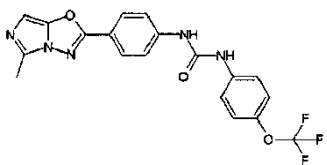
#### Método representativo G



## Producto intermedio 4

Se cargó un tubo de carrusel con una disolución del producto intermedio 4 (0,23 mmol) en diclorometano (4 ml) y se le añadió el isocianato apropiado (0,27 mmol). Después de 18 horas a 60°C, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa.

- 5 Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo G con el producto intermedio 4 y un isocianato apropiado:

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
52	 <p>1-[4-(5-Metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (sólido amarillo)</p>	3,00 <sup>b</sup> (98,9%)	402 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,32 (s, 1 H); 9,22 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,98 (d, J = 8,51 Hz, 2 H); 7,73 (d, J = 8,52 Hz, 2 H); 7,61 (d, J = 8,29 Hz, 1 H); 7,54 (t, J = 7,88 Hz, 1 H); 7,36 (d, J = 7,58 Hz, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 2,45 (s, 3 H).
54	 <p>1-(2-Cloro-bencil)-3-[4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-urea (sólido naranja)</p>	2,74 <sup>b</sup> (94,1%)	382 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,22 (s, 1 H); 7,92 (d, J = 8,53 Hz, 2 H); 7,65 (d, J = 8,55 Hz, 2 H); 7,44 (dd, J = 17,20, 7,56 Hz, 2 H); 7,39-7,27 (m, 2 H); 6,89 (t, J = 6,05 Hz, 1 H); 6,48 (s, 1 H); 4,40 (d, J = 5,90 Hz, 2 H); 2,43 (s, 3 H).
58	 <p>1-[4-(5-Metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea (sólido naranja)</p>	2,88 <sup>b</sup> (97,4%)	402 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7,98 (d, J = 8,66 Hz, 2 H); 7,93 (d, J = 8,31 Hz, 1 H); 7,74-7,68 (m, 3 H); 7,66 (t, J = 8,05 Hz, 1 H); 7,36-7,28 (m, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 2,44 (s, 3 H).
59	 <p>1-[4-(5-Metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea (sólido naranja)</p>	3,08 <sup>b</sup> (98,7%)	418 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,60 (s, 1 H); 9,41 (s, 1 H); 8,01-7,93 (m, 2 H); 7,77-7,69 (m, 2 H); 7,63-7,58 (m, 2 H); 7,31 (d, J = 8,61 Hz, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 2,45 (s, 3 H).

<sup>a-1</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

Método representativo H

## Etapa 1:

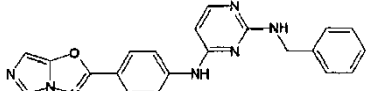
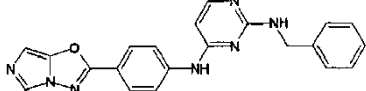
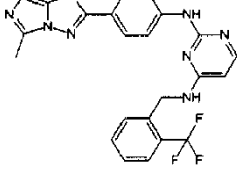
- 10 A una suspensión de amina (3,35 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió 2,4-dicloropirimidina (500 mg, 3,35 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,35 mmol). Se sonicó la mezcla de reacción durante 30 segundos entonces se agitó a 25°C. Después de 16 horas se concentró la mezcla de reacción a presión reducida sobre gel de sílice. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía (gel de sílice, isohexano/acetato de etilo) para proporcionar los productos de aminopirimidina 2- y 4-sustituídos. Como ejemplos: *N*-bencil-4-cloropirimidin-2-amina <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,26-8,18 (m, 2 H); 7,35-7,28 (m, 4 H); 7,25-7,20 (m, 1 H); 6,69 (d, J = 5,15 Hz, 1 H); 4,49 (s, 2 H).

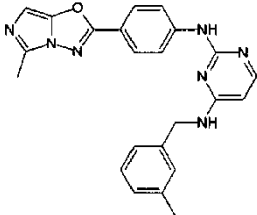
2-cloro-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)pirimidin-4-amina <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,43 (s, 1 H); 7,99 (d, *J* = 6,04 Hz, 1 H); 7,76 (d, *J* = 7,82 Hz, 1 H); 7,68 (t, *J* = 7,65 Hz, 1 H); 7,56-7,47 (m, 2 H); 6,60 (d, *J* = 5,98 Hz, 1 H); 4,69 (s, 2 H).

Etapas 2:

- 5 Se cargó un tubo de carrusel con una suspensión de cloropirimidin-amina (0,45 mmol) en DMF (1 ml) y una disolución del producto intermedio 4 (0,45 mmol) en DMF (1 ml). Se calentó suavemente la reacción hasta que se formó una disolución, entonces se le añadió ácido p-toluenosulfónico (172 mg, 0,9 mmol), se selló el tubo de reacción y se calentó a 60°C. Después de 11 horas se enfrió la reacción hasta 25°C entonces se diluyó con precaución con disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se extrajo la reacción usando EtOAc, se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa.

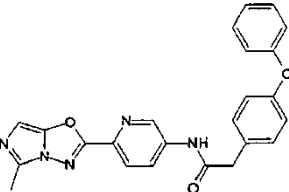
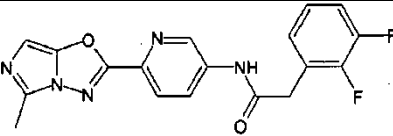
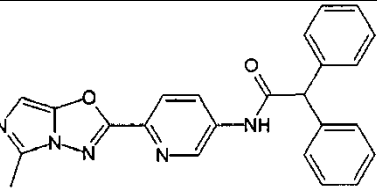
Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo H con el producto intermedio 4 y una cloropirimidina apropiada:

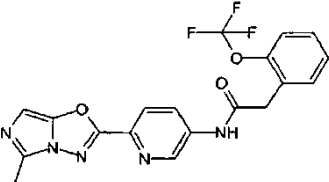
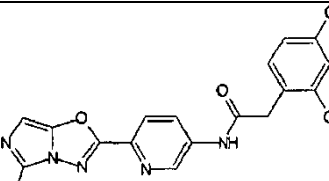
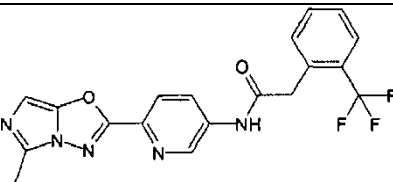
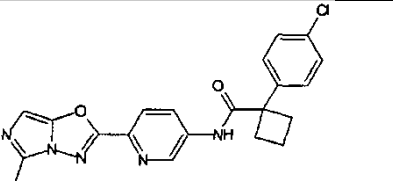
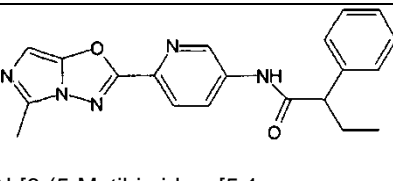
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
72	 <p>N2-bencil-N4-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (sólido blanquecino)</p>	2,27 <sup>b</sup> (91,4%)	398 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,67 (s, 1 H); 7,96 (d, <i>J</i> = 5,63 Hz, 1 H); 7,86 (s, 4 H); 7,56 (s, 1 H); 7,39-7,29 (m, 4 H); 7,22 (t, <i>J</i> = 7,11 Hz, 1 H); 6,53-6,47 (m, 1 H); 6,10 (d, <i>J</i> = 5,65 Hz, 1 H); 4,52 (d, <i>J</i> = 6,26 Hz, 2 H); 2,45 (s, 3 H).
74	 <p>N2-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-N4-(2-(trifluorometil)bencil)pirimidin-2,4-diamina (sólido blanquecino)</p>	7,06 <sup>d</sup> (93,9%)	466 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,61 (s, 1 H); 7,96 (d, <i>J</i> = 5,78 Hz, 1 H); 7,93-7,68 (m, 5 H); 7,71-7,62 (m, 1 H); 7,56 (d, <i>J</i> = 7,86 Hz, 1 H); 7,50 (t, <i>J</i> = 7,69 Hz, 1 H); 6,51-6,47 (m, 1 H); 6,22 (s, 1 H); 4,80 (s, 2 H); 2,43 (s, 3 H).
75	 <p>N4-(3-metilbencil)-N2-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina (sólido blanquecino)</p>	6,97 <sup>d</sup> (96,4%)	412 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,58 (s, 1 H); 7,98-7,87 (m, 6 H); 7,27-7,12 (m, 3 H); 7,07 δ (d, <i>J</i> = 7,49 Hz, 1 H); 6,48 (s, 1 H); 6,12 (s, 1 H); 4,55 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H); 2,31 (s, 3 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
76	 <p>N2-(4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-N4-(3-(trifluorometil)bencil)pirimidin-2,4-diamina (sólido blanquecino)</p>	3,36 <sup>a</sup> (94,4%)	466 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,60 (s, 1 H); 7,99-7,87 (m, 4 H); 7,84 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 2 H); 7,73 (s, 1 H); 7,69 (d, <i>J</i> = 7,19 Hz, 1 H); 7,65-7,57 (m, 2 H); 6,48 (s, 1 H); 6,15 (d, <i>J</i> = 5,96 Hz, 1 H); 4,68 (s, 2 H); 2,44 (s, 3 H).

<sup>a-1</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo F con el producto intermedio 5 y un ácido apropiado de fórmula (V):

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
78	 <p>N-[6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-2-(4-fenoxi-fenil)-acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,73 <sup>a</sup> (99,3%)	426 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,83 (s, 1 H); 8,95 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1 H); 8,35 (dd, <i>J</i> = 8,71, 2,49 Hz, 1 H); 8,16 (d, <i>J</i> = 8,69 Hz, 1 H); 7,43-7,35 (m, 4 H); 7,17-7,11 (m, 1 H); 7,02-6,97 (m, 4 H); 6,53 (s, 1 H); 3,75 (s, 2 H); 2,46 (s, 3 H).
79	 <p>2-(2,3-Difluoro-fenil)-N-[6-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-acetamida (sólido blanquecino)</p>	2,63 <sup>b</sup> (97,8%)	370 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,92 (s, 1 H); 8,94 (d, <i>J</i> = 2,48 Hz, 1 H); 8,32 (dd, <i>J</i> = 8,70, 2,51 Hz, 1 H); 8,16 (d, <i>J</i> = 8,69 Hz, 1 H); 7,41-7,33 (m, 1 H); 7,28-7,16 (m, 2 H); 6,53 (s, 1 H); 3,93 (s, 2 H); 2,46 (s, 3 H).
80	 <p>N-[6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-2,2-difenil-acetamida (sólido blanquecino)</p>	3,75 <sup>a</sup> (98,3%)	410 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,06 (s, 1 H); 8,95 (d, <i>J</i> = 2,46 Hz, 1 H); 8,38 (dd, <i>J</i> = 8,71, 2,50 Hz, 1 H); 8,15 (d, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H); 7,40-7,24 (m, 10 H); 6,53 (s, 1 H); 5,26 (s, 1 H); 2,46 (s, 3 H).

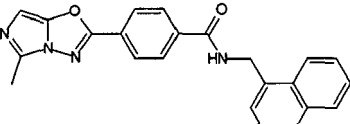
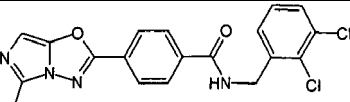
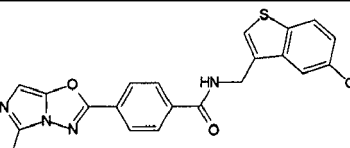
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
81	 <p>N-[6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-2-(2-trifluorometoxifenil)-acetamida (sólido blanquecino)</p>	2,78 <sup>b</sup> (99,4%)	418 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,89 (s, 1 H); 8,93 (d, J = 2,45 Hz, 1 H); 8,32 (dd, J = 8,70, 2,48 Hz, 1 H); 8,16 (d, J = 8,69 Hz, 1 H); 7,54-7,49 (m, 1 H); 7,48-7,36 (m, 3 H); 6,53 (s, 1 H); 3,90 (s, 2 H); 2,46 (s, 3 H).
82	 <p>2-(2,4-Diclorofenil)-N-[6-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-acetamida (sólido blanquecino)</p>	2,85 <sup>b</sup> (98,9%)	402 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,89 (s, 1 H); 8,93 (d, J = 2,45 Hz, 1 H); 8,32 (dd, J = 8,70, 2,48 Hz, 1 H); 8,16 (d, J = 8,69 Hz, 1 H); 7,54-7,49 (m, 1 H); 7,48-7,36 (m, 2 H); 6,53 (s, 1 H); 3,90 (s, 2 H); 2,46 (s, 3 H).
83	 <p>N-[6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-2-(2-trifluorometilfenil)-acetamida (sólido blanco)</p>	3,45a (99,6%)	402 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,88 (s, 1 H); 8,94 (d, J = 2,45 Hz, 1 H); 8,30 (dd, J = 8,71, 2,49 Hz, 1 H); 8,16 (d, J = 8,69 Hz, 1 H); 7,74 (d, J = 7,87 Hz, 1 H); 7,68 (t, J = 7,60 Hz, 1 H); 7,59-7,49 (m, 2 H); 6,53 (s, 1 H); 4,04 (s, 2 H); 2,46 (s, 3 H).
84	 <p>Ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclobutanocarboxílico [6-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-amida (sólido marrón)</p>	10,2 <sup>c</sup> (96,3%)	408 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,07 (s, 1 H); 8,97 (d, J = 2,44 Hz, 1 H); 8,36 (dd, J = 8,73, 2,49 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 8,73 Hz, 1 H); 7,53-7,41 (m, 4 H); 6,52 (s, 1 H); 2,88 (dt, J = 11,49, 7,70 Hz, 2 H); 2,57-2,42 (m, 2 H); 2,45 (s, 3 H); 1,93-1,80 (m, 2 H).
85	 <p>N-[6-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-2-fenil-butiramida (sólido blanco)</p>	3,17 <sup>a</sup> (99,0%)	362 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,74 (s, 1 H); 8,92 (d, J = 2,48 Hz, 1 H); 8,36 (dd, J = 8,71, 2,51 Hz, 1 H); 8,14 (d, J = 8,70 Hz, 1 H); 7,44-7,37 (m, 2 H); 7,36 (t, J = 7,50 Hz, 2 H); 7,29-7,24 (m, 1 H); 6,52 (s, 1 H); 3,65 (t, J = 7,55 Hz, 1 H); 2,12-2,06 (m, 1 H); 1,79-1,73 (m, 1 H); 0,88 (t, J = 7,29 Hz, 3 H).

<sup>a-1</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

## Método representativo I

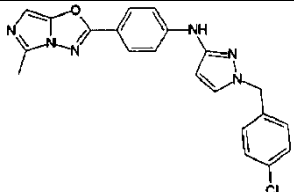
5 A una suspensión de aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABAL-Me<sub>3</sub>, 115 mg, 0,45 mmol) en THF (3 ml) en un tubo de carrusel, se le añadió una amina apropiada de fórmula (III) (0,45 mmol), se calentó la reacción a 40°C durante 45 minutos. Se le añadió derivado de éster (0,3 mmol) y se purgó la reacción con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 70°C. Después de 16 horas se enfrió la reacción hasta 25°C, se extinguió con disolución acuosa diluida de HCl (2 ml) y entonces se agitó durante 20 minutos. Se recogió la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se separaron las fracciones orgánicas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron sobre sílice y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa.

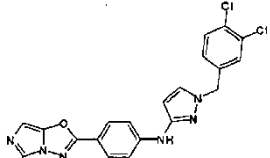
10 Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo I con el producto intermedio 6 y una amina apropiada de fórmula (III).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
86	 4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)-N-(naftalen-1-ilmetil)benzamida (sólido amarillo)	86 3,72 <sup>a</sup> (97,3%)	383 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,33 (t, J = 5,70 Hz, 1 H); 8,22-8,10 (m, 5 H); 8,00-7,94 (m, 1 H); 7,88 (d, J = 7,70 Hz, 1 H); 7,64-7,48 (m, 4 H); 6,55 (s, 1 H); 4,99 (d, J = 5,64 Hz, 2 H); 2,47 (s, 3 H).
87	 N-(2,3-diclorobencil)-4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)benzamida (sólido blanquecino)	3,02 <sup>b</sup> (97,3%)	401 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,35 (t, J = 5,74 Hz, 1 H); 8,22-8,10 (m, 4 H); 7,62-7,56 (m, 1 H); 7,40-7,34 (m, 2 H); 6,56 (s, 1 H); 4,61 (d, J = 5,68 Hz, 2 H); 2,48 (s, 3 H).
88	 N-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)benzamida (sólido amarillo)	8,25 <sup>d</sup> (94,7%)	423 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,34 (t, J = 5,80 Hz, 1 H); 8,18-8,01 (m, 6 H); 7,75 (s, 1 H); 7,42 (dd, J = 8,57, 2,10 Hz, 1 H); 6,55 (s, 1 H); 4,73 (d, J = 5,74 Hz, 2 H); 2,47 (s, 3 H).

<sup>a-f</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

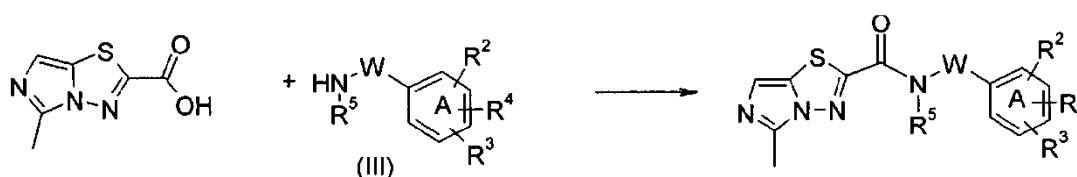
Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo E con el producto intermedio 10 y una amina apropiada de fórmula (III).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
29	 [1-(4-Cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-[4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-amina (sólido amarillo)	2,98 <sup>b</sup> (97,9%)	405 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,27 (s, 1 H); 7,85 (d, J = 8,74 Hz, 2 H); 7,78 (d, J = 2,31 Hz, 1 H); 7,50-7,39 (m, 4 H); 7,28 (d, J = 8,28 Hz, 2 H); 6,46 (s, 1 H); 5,97 (d, J = 2,31 Hz, 1 H); 5,27 (s, 2 H); 2,43 (s, 3 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
30	 <p>[1-(3,4-Dicloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-amina (sólido amarillo)</p>	3,13 <sup>b</sup> (98,5%)	439 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,29 (s, 1 H); 7,87-7,78 (m, 3 H); 7,67-7,60 (m, 1 H); 7,55-7,44 (m, 3 H); 7,24 (dd, J = 8,30, 2,08 Hz, 1 H); 6,46 (s, 1 H); 5,99 (d, J = 2,33 Hz, 1 H); 5,29 (s, 2 H); 2,43 (s, 3 H).

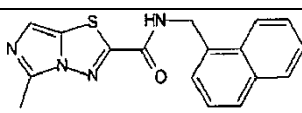
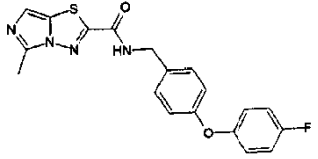
<sup>a-1</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

#### Método representativo J

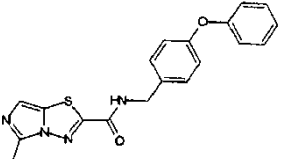
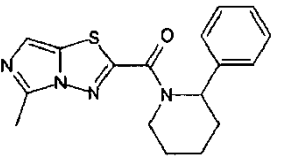
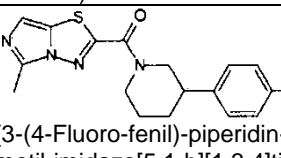
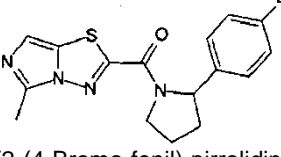
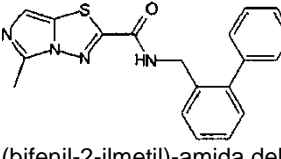
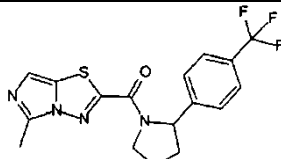


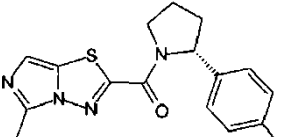
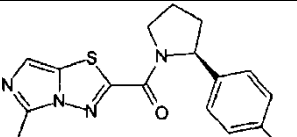
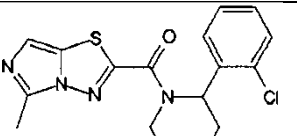
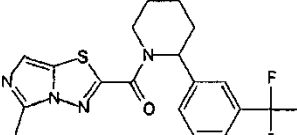
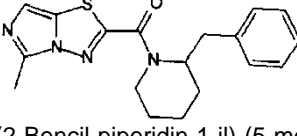
#### Producto intermedio 12

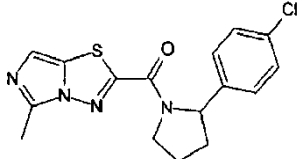
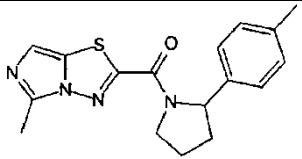
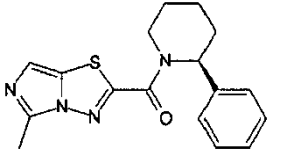
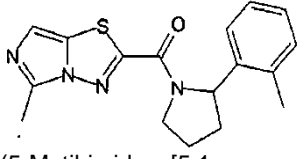
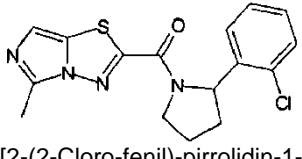
- 5 Se disolvió una amina apropiada de fórmula (III) (0,4 mmol) en DCM (3 ml) y diisopropiletilamina (0,174 ml, 1 mmol). Se le añadió sal de clorhidrato del producto intermedio 12 (80 mg, 0,36 mmol) y se dejó agitar la reacción durante aproximadamente 15 minutos hasta que todos los reactivos estaban en disolución. Se le añadió HATU (152 mg, 0,4 mmol) y se dejó agitar la reacción a 25°C durante 6 h. Entonces se extrajo la disolución de DCM con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo en bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa.
- 10 Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo J con el producto intermedio 12 y una amina apropiada de fórmula (III):

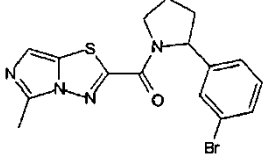
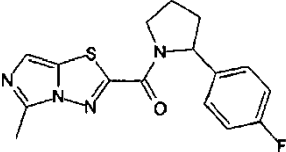
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
105	 <p>5-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxamida (sólido amarillo)</p>	105 3,07 <sup>b</sup> (98,8%)	323 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 8,06 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 7,95-7,86 (m, 2 H); 7,63-7,53 (m, 3 H); 7,53-7,47 (m, 1 H); 7,17 (s, 1 H); 6,96 (s, 1 H); 5,13 (d, J = 5,65 Hz, 2 H); 2,59 (s, 3 H).
106	 <p>4-(4-fluorofenoxi)-bencilamida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (sólido amarillo)</p>	3,37 <sup>b</sup> (98,7%)	383 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,78 (t, J = 6,21 Hz, 1 H); 7,35 (d, J = 8,41 Hz, 2 H); 7,23-7,16 (m, 2 H); 7,07-6,93 (m, 4 H); 4,43 (d, J = 6,21 Hz, 2 H); 2,59 (s, 3 H).



N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
107	 <p>4-fenoxi-bencilamida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (sólido amarillo)</p>	3,39 <sup>a</sup> (96,3%)	365 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,77 (t, <i>J</i> = 6,20 Hz, 1 H); 7,37 (t, <i>J</i> = 8,11 Hz, 4 H); 7,13-7,08 (m, 1 H); 7,01-6,95 (m, 5 H); 4,44 (d, <i>J</i> = 6,21 Hz, 2 H); 2,58 (s, 3 H).
108	 <p>(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenilpiperidin-1-il)-metanona (aceite amarillo)</p>	3,39 <sup>a</sup> (99,7%)	327 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7,42 (t, <i>J</i> = 7,54 Hz, 2 H); 7,36-7,25 (m, 3 H); 7,00 (d, <i>J</i> = 19,64 Hz, 1 H); 6,05 (s, 0,39 H); 5,81 (s, 0,61 H); 4,67 (d, <i>J</i> = 13,67 Hz, 0,61 H); 4,42 (s, 0,39 H); 3,27-3,00 (m, 1 H); 2,81 (s, 1 H); 2,70-2,30 (m, 3 H); 2,18-1,86 (m, 2 H); 1,84-1,34 (m, 3 H).
109	 <p>[3-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona (sólido marrón)</p>	3,35 <sup>a</sup> (97,2%)	345 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,19 (s, 1 H); 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,36, 5,51 Hz, 2 H); 7,23 (td, <i>J</i> = 8,77, 2,72 Hz, 2 H); 7,01 (d, <i>J</i> = 7,38 Hz, 1 H); 4,85 (d, <i>J</i> = 13,18 Hz, 0,5 H); 4,51 (dd, <i>J</i> = 26,74, 12,52 Hz, 0,5 H); 3,11-2,96 (m, 2 H); 2,63 (s, 0,5 H); 2,57-2,54 (m, 2,5H); 2,04-1,85 (m, 3 H).
110	 <p>[2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona (sólido amarillo)</p>	3,25 <sup>b</sup> (99,8%)	391 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7,56-7,46 (m, 2 H); 7,23 (dd, <i>J</i> = 12,02, 8,33 Hz, 2 H); 7,07 (s, 0,58 H); 6,95 (s, 0,42 H); 5,87 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 0,42 H); 5,21 (dd, <i>J</i> = 7,89, 4,46 Hz, 0,58 H); 4,34-4,16 (m, 1 H); 3,97-3,89 (m, 0,42 H); 3,82-3,71 (m, 0,58 H); 2,65 (s, 1,74 H); 2,55-2,22 (m, 1,76 H); 2,04-1,74 (m, 2,5 H).
111	 <p>(bifenil-2-ilmetil)-amida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (sólido amarillo)</p>	2,79 <sup>a</sup> (94,4%)	349 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,65 (t, <i>J</i> = 6,00 Hz, 1 H); 7,47-7,30 (m, 8 H); 7,22 (dd, <i>J</i> = 7,16, 1,85 Hz, 1 H); 6,96 (s, 1 H); 4,42 (d, <i>J</i> = 5,97 Hz, 2 H); 2,58 (s, 3 H).
112	 <p>(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona (sólido amarillo)</p>	8,53 <sup>d</sup> (98,5%)	381 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,02, 4,65 Hz, 2 H); 7,34 (dd, <i>J</i> = 21,64, 8,06 Hz, 2 H); 6,97 (s, 0,54 H); 6,90-6,85 (m, 0,46 H); 6,04 (d, <i>J</i> = 8,04 Hz, 0,46 H); 5,41 (dd, <i>J</i> = 8,06, 4,36 Hz, 0,54 H); 4,46-4,29 (m, 1 H); 4,11-4,03 (m, 0,5 H); 3,95 (ddd, <i>J</i> = 12,90, 9,86, 7,30 Hz, 0,5 H); 2,73 (s, 1,62 H); 2,60-2,41 (m, 0,5 H); 2,40 (s, 1,38 H); 2,26-1,93 (m, 2,5 H). Rotación restringida

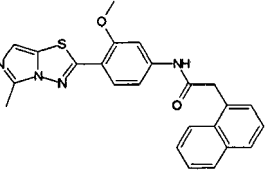
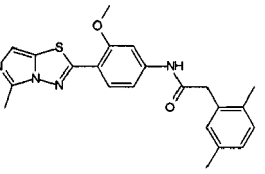
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
113	 <p>(R)-(2-(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)metanona (sólido amarillo)</p>	3,80 <sup>a</sup> (99,7%)	391 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,44 (t, J = 8,75 Hz, 2 H); 7,12 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,04 (d, J = 8,14 Hz, 1 H); 6,94 (s, 0,5 H); 6,85 (s, 0,5 H); 5,93 (d, J = 7,84 Hz, 0,5 H); 5,30 (dd, J = 7,93, 4,30 Hz, 0,5 H); 4,38-4,25 (m, 1 H); 4,06-3,98 (m, 0,5 H); 3,93-3,86 (m, 0,5 H); 2,71 (s, 1,5 H); 2,54-2,30 (m, 2 H); 2,18-1,89 (m, 2,5 H). Presencia de rotámeros
114	 <p>(S)-(2-(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)metanona (sólido amarillo)</p>	3,82 <sup>a</sup> (99,7%)	391 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,44 (t, J = 8,75 Hz, 2 H); 7,12 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,04 (d, J = 8,14 Hz, 1 H); 6,94 (s, 0,5 H); 6,85 (s, 0,5 H); 5,93 (d, J = 7,84 Hz, 0,5 H); 5,30 (dd, J = 7,93, 4,30 Hz, 0,5 H); 4,38-4,25 (m, 1 H); 4,06-3,98 (m, 0,5 H); 3,93-3,86 (m, 0,5 H); 2,71 (s, 1,5 H); 2,54-2,30 (m, 2 H); 2,18-1,89 (m, 2,5 H). Presencia de rotámeros
115	 <p>[2-(2-Cloro-fenil)-piperidin-1-il]-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona (aceite amarillo)</p>	3,66 <sup>a</sup> (98,3%)	361 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7,50-7,40 (m, 2 H); 7,36-7,25 (m, 2 H); 6,88 (s, 1 H); 6,10 (s, 0,5 H); 5,63-5,53 (m, 0,5 H); 4,74 (s, 0,5 H); 4,53 (s, 0,5 H); 3,75 (s, 1 H); 2,39 (s, 2 H); 2,10 (s, 1 H); 1,99-1,42 (m, 5 H);
116	 <p>(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-il]-metanona (aceite amarillo)</p>	3,65 <sup>a</sup> (99,0%)	395 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7,65 (s, 4 H); 6,97 (s, 0,5 H); 6,51 (s, 0,5 H); 6,05 (s, 0,5 H); 5,82 (s, 0,5 H); 4,68 (s, 0,5 H); 4,43 (s, 0,5 H); 3,10 (s, 0,5 H); 2,81 (s, 0,5 H); 2,57 (s, 2 H); 2,32 (s, 1 H); 1,99 (s, 1 H); 1,83-1,27 (m, 4 H).
117	 <p>(2-Bencil-piperidin-1-il)-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona (aceite amarillo)</p>	3,12 <sup>b</sup> (98,9%)	341 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7,39-7,09 (m, 5 H); 6,90 (d, J = 9,28 Hz, 1 H); 5,20 (s, 0,63 H); 4,84 (s, 0,37 H); 4,48 (d, J = 13,64 Hz, 0,37 H); 4,35 (d, J = 13,42 Hz, 0,63 H); 3,17 (d, J = 18,18 Hz, 2 H); 2,97 (dd, J = 13,35, 7,55 Hz, 1H); 2,57 (s, 2 H); 2,53 (s, 1 H); 1,90-1,39 (m, 5 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
118	 <p>[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona (sólido amarillo)</p>	118 3,13 <sup>b</sup> (99,9%)	347 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,34-7,22 (m, 2 H); 7,17 (d, J = 8,27 Hz, 1 H); 7,10 (d, J = 8,24 Hz, 1 H); 6,94 (s, 0,5H H); 6,85 (s, 0,5 H); 5,95 (d, J = 7,81 Hz, 0,5 H); 5,32 (dd, J = 7,93, 4,29 Hz, 0,5 H); 4,41-4,25 (m, 0,5 H); 4,06-3,98 (m, 0,5 H); 3,94-3,85 (m, 0,5 H); 2,71 (s, 1,5 H); 2,54-2,29 (m, 2 H); 2,20-1,89 (m, 2,5 H). Rotación restringida
119	 <p>(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-p-tolilpirrolidin-1-il)-metanona (sólido amarillo)</p>	3,08 <sup>a</sup> (98,1%)	327 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,19-6,99 (m, 4 H); 6,93 (s, 0,5 H); 6,88-6,80 (m, 0,5 H); 5,95 (d, J = 7,89 Hz, 0,5 H); 5,33 (dd, J = 7,91, 4,10Hz, 0,5H); 4,40-4,23 (m, 0,5 H); 4,07-3,99 (m, 0,5 H); 3,93-3,83 (m, 0,5 H); 2,71 (s, 1,5 H); 2,47 (s, 1,5 H); 2,52-2,28 (m, 1,5 H); 2,32 (s,1,5 H); 2,29 (s,1,5H); 2,23-2,12 (m, 0,5 H); 2,11-1,92 (m, 2,5 H).
120	 <p>(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-((S)-2-fenil-piperidin-1-il)-metanona (aceite verde)</p>	3,82 <sup>a</sup> (99,9%)	327 (M+H) <sup>+</sup>	3,82a (99,9%) 327 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): 7,44 (2 H, t, J = 8,75 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 8,16 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 8,14 Hz), 6,94 (0,5 H, s), 6,85 (0,5 H, s), 5,93 (0,5 H, d, J = 7,84 Hz), 5,30 (0,5 H, dd, J = 7,93, 4,30 Hz), 4,38-4,25 (1 H, m), 3,93-3,86 (1 H, m), 2,71 (1,5 H, s), 2,54-2,30 (2,5 H, m), 2,18-1,89 (3 H, m).
121	 <p>(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-o-tolilpirrolidin-1-il)-metanona (sólido amarillo)</p>	3,00 <sup>b</sup> (97,9%)	327 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,21-7,09 (m, 3 H); 7,04 (dd, J = 8,73, 5,04 Hz, 0,32 H); 6,97-6,93 (m, 1 H); 6,84 (s, 0,68 H); 6,07 (d, J = 8,01 Hz, 0,68 H); 5,55 (dd, J = 8,05, 3,86 Hz, 0,32 H); 4,47 (ddd, J = 11,92, 7,80, 4,83 Hz, 0,32 H); 4,35-4,28 (m, 0,32 H); 4,16-4,08 (m, 0,68 H); 3,96-3,86 (m, 0,68 H); 2,72 (s,1H); 2,50-2,38 (m,5,5 H); 2,14-1,94 (m, 2,5 H).
122	 <p>[2-(2-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona (sólido amarillo)</p>	3,13 <sup>b</sup> (97,9%)	347 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,45-7,39 (m, 1 H); 7,32-7,10 (m, 2 H); 7,14-7,10 (m, 0,77 H); 7,09-7,01 (m, 1 H); 6,97 (s, 0,23 H); 6,86 (s, 0,77 H); 6,26 (d, J = 8,06 Hz, 0,77H); 5,70 (dd, J = 8,11, 3,90Hz, 0,23H); 4,46 (dd, J = 12,03, 6,13 Hz, 0,23 H); 4,33-4,28 (m, 0,23 H); 4,15-4,06 (m, 0,77 H); 3,93 (ddd, J = 12,92, 10,29, 7,32 Hz, 0,77 H); 2,72 (s, 0,7H) 2,64-2,37 (m, 2,8 H); 2,16-1,89 (m, 2,5 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
123	 <p>[2-(3-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona (sólido amarillo)</p>	3,43 <sup>a</sup> (97,7%)	391 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,41 (dd, <i>J</i> = 7,74, 1,46 Hz, 0,5 H); 7,37 (d, <i>J</i> = 7,16 Hz, 2 H); 7,21 (dt, <i>J</i> = 13,03, 7,66 Hz, 2 H); 7,10 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 0,5 H); 6,97 (s, 0,5 H); 6,87 (s, 0,5 H); 5,92 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 0,5 H); 5,33 (dd, <i>J</i> = 7,92, 4,12 Hz, 0,5 H); 4,42-4,36 (m, 0,5 H); 4,35-4,29 (m, 0,5 H); 4,06 (dd, <i>J</i> = 13,22, 6,50 Hz, 0,5 H); 3,98-3,90 (m, 0,5H); 2,73 (s, 1,5 H); 2,56-2,36 (m, 2 H); 2,22-1,94 (en, 2,5 H).
124	 <p>[2-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-metanona (sólido amarillo)</p>	7,93 <sup>d</sup> (98,6%)	331 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,27-7,19 (m, 1 H); 7,19-7,11 (m, 1 H); 7,09-6,97 (m, 2 H); 6,97 (s, 0,5 H); 6,88 (s, 0,5 H); 5,97 (d, <i>J</i> = 7,79 Hz, 0,5 H); 5,36 (dd, <i>J</i> = 7,88, 4,25 Hz, 0,5 H); 4,43-4,27 (m, 1 H); 4,08-4,00 (m, 0,5 H); 3,96-3,87 (m, 0,5 H); 2,73 (s, 1,5 H); 2,54-2,31 (m, 2 H); 2,25-1,93 (m, 3 H).

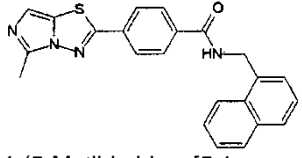
<sup>a-f</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo F con el producto intermedio 13 y un ácido carboxílico apropiado de fórmula (V).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
125	 <p>N-[3-Metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-2-naftalen-1-ilacetamida (sólido amarillo)</p>	3,16 <sup>b</sup> (97,4%)	429 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> HNMNR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,77 (s, 1 H); 8,12 (t, <i>J</i> = 7,95 Hz, 2 H); 7,98-7,93 (m, 1 H); 7,89-7,84 (m, 1 H); 7,74 (d, <i>J</i> = 1,92 Hz, 1 H); 7,62-7,48 (m, 4 H); 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,72, 1,93 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 4,22 (s, 2 H); 3,94 (s, 3 H); 2,58 (s, 3 H).
126	 <p>2-(2,5-Dimetil-fenil)-N-[3-metoxi-4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (sólido amarillo)</p>	3,18 <sup>b</sup> (96,3%)	407 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> HNMNR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,56 (s, 1H); 8,11 (d, <i>J</i> = 8,68 Hz, 1H); 7,73 (d, <i>J</i> = 1,91 Hz, 1 H); 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,71, 1,93 Hz, 1 H); 7,09-7,05 (m, 2 H); 6,98 (dd, <i>J</i> = 7,67, 1,84 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 3,96 (s, 3 H); 3,70 (s, 2 H); 2,63-2,39 (m, 3 H); 2,26 (s, 6 H).

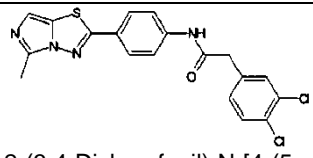
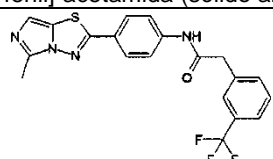
<sup>a-f</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

Se preparó el siguiente compuesto usando el método representativo I con el producto intermedio 14 y una amina apropiada de fórmula (III).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
127	 <p>4-(5-Metilimidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-N-naftalen-1-ilmetil-benzamida (sólido amarillo)</p>	3,19 <sup>d</sup> (98,7%)	399 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,28 (t, J = 5,72 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 8,14 Hz, 1 H); 8,09 (d, J = 8,27 Hz, 2 H); 8,02 (d, J = 8,26 Hz, 2 H); 7,97-7,93 (m, 1 H); 7,88-7,83 (m, 1 H); 7,61-7,47 (m, 4 H); 6,97 (s, 1 H); 4,97 (d, J = 5,64 Hz, 2 H); 2,60 (s, 3 H).

<sup>a-f</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo F con el producto intermedio 15 y un ácido carboxílico apropiado de fórmula (V):

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
128	 <p>2-(3,4-Dicloro-fenil)-N-[4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-acetamida (sólido amarillo)</p>	3,07 <sup>b</sup> (98,6%)	417 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,58 (s, 1 H); 7,90-7,84 (m, 2 H); 7,82-7,76 (m, 2 H); 7,62-7,57 (m, 2 H); 7,32 (dd, J = 8,28, 2,06 Hz, 1 H); 6,93 (s, 1 H); 3,74 (s, 2 H); 2,56 (s, 3 H).
100	 <p>N-[4-(5-Metilimidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (sólido amarillo)</p>	3,69 <sup>a</sup> (98,5%)	417 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,60 (s, 1 H); 7,90-7,84 (m, 2 H); 7,83-7,77 (m, 2 H); 7,70 (s, 1 H); 7,65-7,60 (m, 2 H); 7,60-7,53 (m, 1 H); 6,93 (s, 1 H); 3,83 (s, 2 H); 2,56 (s, 3 H).

<sup>a-f</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

#### Método representativo K

Etapas 1: 2-(4-Isotiocianatofenil)-5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol

- 5 A una suspensión de 4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)anilina (1 g, 4,67 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió tiocarbonil-piridina (1,05 g, 4,54 mmol). Después de 18 horas a 25°C se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. No se llevó a cabo purificación adicional. CL-EM 257 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 2: 1-(4-(5-Metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)tiourea

- 10 Se enfrió hasta 0°C 2-(4-isotiocianatofenil)-5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol (supongamos 4,67 mmol), se le añadió amoniaco en MeOH (2,0 M, 25 ml) a la reacción y se continuó con la agitación durante 1 hora. Se recogió mediante filtración el precipitado resultante y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,13 g, 4,15 mmol, rendimiento del 89%). CL-EM 274 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,10 (s, 1 H); 7,97 (d, J = 8,44 Hz, 2 H); 7,80 (d, J = 8,44 Hz, 2 H); 6,51 (s, 1 H); 2,45 (s, 3 H).
- 15 Etapas 3: Yodhidrato de (4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)carbamimidatoato de metilo

A una suspensión de 1-(4-(5-metilimidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)tiourea (1,13 g, 4,15 mmol) en EtOH (32 ml) se le añadió yodometano (0,26 ml, 4,15 mmol). Después de 2 horas a 60°C se concentró la reacción a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (1,68 g, supongamos 4,15 mmol, rendimiento del 100%). CL/EM 288 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 4: Ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico

5 A una disolución de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (1,54 g, 10 mmol) en THF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno y enfriada hasta 0°C se le añadió NaHMDS (1,0 M, 20 ml, 20 mmol) gota a gota. Después de 20 minutos a 0°C se le añadió 1-cloro-3-iodopropano (1,05 ml, 10 mmol) y se permitió que se calentase la reacción hasta 25°C. Después de 16 horas, se le añadió agua (4 ml) a la reacción gota a gota, que entonces se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con disolución acuosa de NaOH (1,0 M) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Se acidificó la fase acuosa con disolución acuosa diluida de HCl hasta pH 5 entonces se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Se lavó la fase orgánica con disolución de sulfato de sodio y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (sílice, éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1,36 g, 5,91 mmol, rendimiento del 59%) CL-EM 229 (M-H)<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,38 (s, 1 H); 7,27 (t, J = 6,72 Hz, 2 H); 7,09 (t, J = 8,62 Hz, 2 H); 3,59-3,48 (m, 3 H); 2,03-1,91 (m, 1 H); 1,76-1,43 (m, 3 H).

## Etapa 5: (Z)-N'-(5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil) carbamimidotoato de metilo

15 A una suspensión de ácido 5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoico (0,26 g, 1,14 mmol), yodhidrato de (4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)carbamimidotoato de metilo (0,43 g, 1,04 mmol), EDCI (0,4 g, 2,08 mmol) y HOPO (0,23 g, 2,08 mmol) en DMF (5 ml) bajo N<sub>2</sub> se le añadió DIPEA (0,45 ml, 2,6 mmol). Después de 16 horas se diluyó la reacción con agua y se extrajo usando EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,29 g, 0,58 mmol, rendimiento del 56%). CL-EM 500 (M+H)<sup>+</sup>.

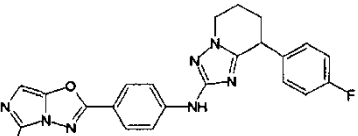
## Etapa 6: 5-(4-cloro-1-(4-fluorofenil)butil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

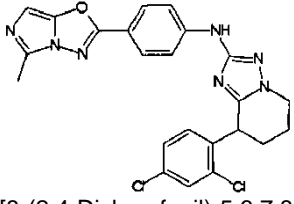
25 A una suspensión de (Z)-N'-(5-cloro-2-(4-fluorofenil)pentanoil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)carbamimidotoato de metilo (0,29 g, 0,58 mmol) en EtOH (8 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (disolución acuosa al 55%, 0,2 ml, 2,32 mmol). Después de 1 hora a 70°C se enfrió la reacción hasta 25°C y se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo usando EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, luego salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,17 g, 0,37 mmol, rendimiento del 64%). Esto avanzó sin purificación adicional. CL-EM 466 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,26 (s, 1 H); 9,90 (s, 1 H); 7,90 (d, J = 8,50 Hz, 2 H); 7,74-7,66 (m, 2 H); 7,42 (dd, J = 8,37, 5,40 Hz, 2 H); 7,18 (t, J = 8,79 Hz, 2 H); 6,47 (s, 1 H); 4,17 (d, J = 8,84 Hz, 1 H); 3,66 (t, J = 6,52 Hz, 2 H); 2,43 (s, 3 H); 2,28-2,17 (m, 1 H); 2,21-1,92 (m, 1 H); 1,75-1,61 (m, 2 H).

## Etapa 7: 8-(4-fluorofenil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

35 A una suspensión de 5-(4-cloro-1-(4-fluorofenil)butil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (0,17 g, 0,37 mmol) en acetona (3,5 ml) se le añadió NaI (0,28 g, 1,85 mmol), seguido por DIPEA (0,065 ml, 0,37 mmol). Después de 48 horas a 80°C se concentró la reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y EtOAc. Se decantó el agua y se concentró la suspensión resultante a presión reducida. Se disolvió el residuo en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa. Se trituró el sólido resultante con EtOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo K y el producto intermedio 4.

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
24	 <p>8-(4-fluorofenil)-N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (sólido blanquecino)</p>	9,58 <sup>e</sup> (98,2%)	430 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,86 (s, 1 H); 7,85 (d, J = 8,74 Hz, 2 H); 7,62 (d, J = 8,70 Hz, 2 H); 7,30-7,22 (m, 2 H); 7,16-7,06 (m, 2 H); 6,42 (s, 1 H); 4,23 (dd, J = 8,97, 5,60 Hz, 1 H); 4,14 (t, J = 5,75 Hz, 2 H); 2,39 (s, 3 H); 2,23-2,15 (m, 1 H); 2,10-1,88 (m, 3 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
25	 <p>[8-(2,4-Dicloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-amina (sólido blanco)</p>	3,19 <sup>b</sup> (99,6%)	480 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,88 (s, 1 H); 7,88 (d, J = 8,75 Hz, 2 H); 7,67-7,61 (m, 3 H); 7,39 (dd, J = 8,39, 2,23 Hz, 1 H); 7,26 (d, J = 8,39 Hz, 1 H); 6,45 (s, 1 H); 4,57 (dd, J = 9,19, 5,84 Hz, 1 H); 4,21-4,10 (m, 2 H); 2,41 (s, 3 H); 2,26-2,17 (m, 1 H); 2,11 (s, 3 H).

<sup>a1</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

### Método representativo L

#### Etapa 1: 2-bromo-6-fenilciclohexanona

5 A una disolución de fenilo ciclohexanona (2 g, 11,4 mmol) en cloroformo (10 ml) enfriada hasta -10°C se le añadió una disolución de bromo (1,91 g, 12 mmol) en cloroformo gota a gota. Cuando se completó la adición, se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta 0°C y que agitase durante 2 h. Entonces se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en metanol y se enfrió hasta 0°C y se agitó durante treinta minutos. Se recogió mediante filtración el sólido obtenido, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (255 mg, 1 mmol, rendimiento del 8%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7,37-7,24 (m, 3 H); 7,17-7,12 (m, 2 H); 4,80 (ddd, J = 13,06, 5,96, 1,12 Hz, 1 H); 3,71 (dd, J = 12,62, 5,32 Hz, 1 H); 2,81-2,70 (m, 1H); 2,40-2,16 (m, 2 H); 2,11-1,88 (m, 3 H).

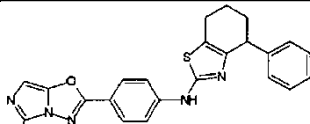
#### Etapa 2: 4-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina

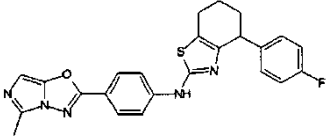
15 Se calentaron a reflujo 2-bromo-6-fenilciclohexanona (250 mg, 0,98 mmol) y tiourea (75 mg 0,98 mmol) en etanol (10 ml) durante 18 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con éter para dar un sólido. Se repartió el sólido entre acetato de etilo y disolución acuosa de carbonato de sodio. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (210 mg, 0,91 mmol, rendimiento del 91%). CL-EM (M+H)<sup>+</sup> 231. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d): δ 7,31-7,25 (m, 3 H); 7,21-7,15 (m, 1 H); 7,12-7,07 (m, 2 H); 4,78 (s, 2 H); 3,96 (t, J = 5,66 Hz, 1 H); 2,74-2,58 (m, 2 H); 2,19-2,08 (m, 1H); 1,91-1,68 (m, 5 H).

#### Etapa 3: N-(4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil)-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina.

20 Se pusieron 2-(4-bromofenil)-5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazol (134,8 mg, 0,485 mmol), 4-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina (111,5 mg, 0,485mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (17,7 mg, al 4% molar) BINAP (12 mg, al 4% molar) y t-butoxido de sodio (65 mg, 0,67) en un tubo de carrusel. Se le añadió 1,4-dioxano y se desgasificó la mezcla de reacción durante diez minutos adicionales. Se selló la mezcla de reacción y se calentó a 80°C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en disolución acuosa de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite. Se purificó el aceite mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (36,4 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 17,5%).

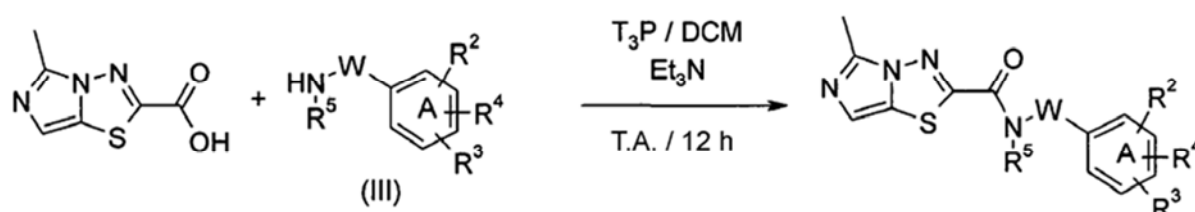
Se prepararon los siguientes compuestos usando el método representativo L y el producto intermedio 4.

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
26	 <p>[4-(5-Metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-(4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-amina (sólido blanquecino)</p>	11,43 <sup>c</sup> (97,1%)	428 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,96-7,88 (m, 2 H); 7,51 (s, 1 H); 7,37-7,18 (m, 4 H); 7,17-7,11 (m, 2 H); 6,43 (s, 1 H); 4,09 (t, J = 5,94 Hz, 1 H); 2,87-2,70 (m, 2 H); 2,54 (s, 3 H); 2,28-2,18 (m, 1 H); 1,98-1,78 (m, 2 H).

N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM	RMN
27	 <p>[4-(4-Fluoro-fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il]-[4-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,2,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-amina (sólido blanquecino)</p>	3,43 <sup>b</sup> (96,9%)	446 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d): δ 7,97-7,89 (m, 2 H); 7,49 (s, 1 H); 7,39-7,31 (m, 2 H); 7,13-7,07 (m, 2 H); 7,03-6,94 (m, 2 H); 6,44 (s, 1 H); 4,07 (t, J = 5,41 Hz, 1 H); 2,83-2,74 (m, 2 H); 2,54 (s, 3 H); 2,25-2,17 (m, 1 H); 1,93-1,81 (m, 2 H).

<sup>a-1</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F.

#### Método representativo E

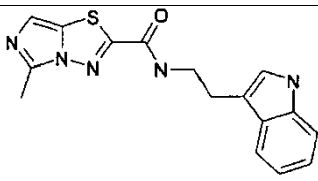
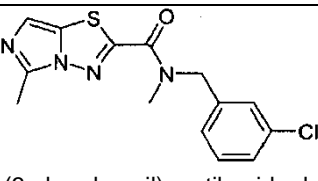


Producto intermedio 12

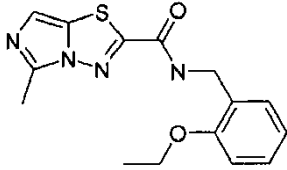
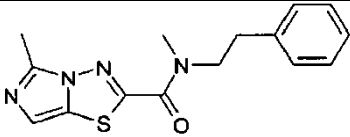
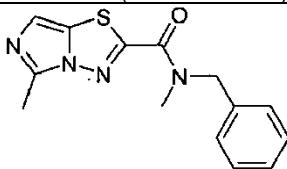
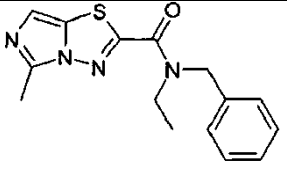
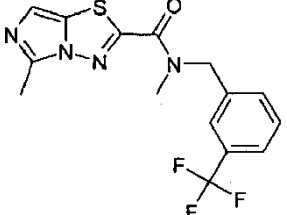
5 En un vial de 8 ml, se mezcló una disolución del producto intermedio 12 (58,6 mg, 0,32 mmol) en 3 ml de diclorometano con amina (III) (0,39 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,6 mmol). Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se le añadió T3P (0,98 mmol). Después de la adición, se puso el vial en el agitador orbital durante aproximadamente 12 horas. Tras consumirse el material de partida (monitorizado mediante CCF y CL-EM), se concentró la masa de reacción a vacío para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo en bruto en diclorometano (4 ml) y se lavó con agua (2 ml). Se evaporó la fase orgánica a vacío y se hizo pasar el residuo a través de una columna de SPE-NH<sub>2</sub> (2 g, 6 ml) para obtener la amida pura. Los disolventes usados para la elución fueron éter de pet./diclorometano/metanol.

10

Se preparó el siguiente compuesto a partir del producto intermedio 12 y una amina apropiada de fórmula (III):

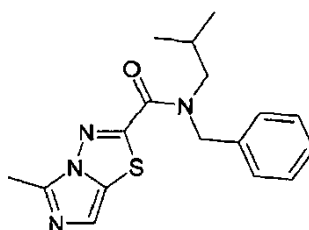
N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM
94	 <p>[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (sólido amarillo)</p>	2,9 <sup>g</sup> (98,7%)	326 (M+H) <sup>+</sup>
95	 <p>(3-cloro-bencil)-metilamida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (sólido amarillo)</p>	3,26 <sup>f</sup> (99,0%)	321 (M+H) <sup>+</sup>



N.º de ej.	Estructura (aspecto)	Rt de HPLC (% de pureza)	EM
96	 <p>2-etoxi-bencilamida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (sólido amarillo)</p>	3,17 <sup>f</sup> (98,2%)	317 (M+H) <sup>+</sup>
97	 <p>metil-fenil-amida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (sólido amarillo)</p>	2,92 <sup>f</sup> (99,5%)	301 (M+H) <sup>+</sup>
98	 <p>bencil-metil-amida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (goma amarilla)</p>	2,8 <sup>f</sup> (98,5%)	287 (M+H) <sup>+</sup>
99	 <p>bencil-etil-amida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (goma amarilla)</p>	3,14 <sup>f</sup> (99,6%)	301 (M+H) <sup>+</sup>
101	 <p>metil-(3-trifluorometilbencil)-amida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (goma amarilla)</p>	3,54 <sup>f</sup> (97,8%)	355 (M+H) <sup>+</sup>

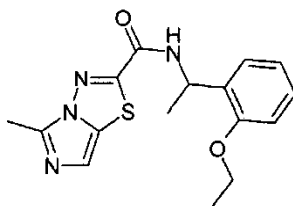
<sup>a-f</sup> Rt se refiere a los métodos de HPLC A a F

**Ejemplo 89: Bencil-isobutil-amida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico**



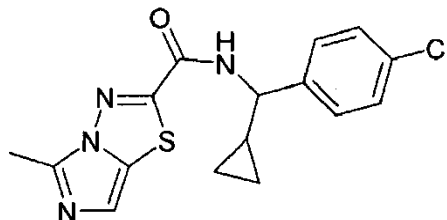
Se preactivó el producto intermedio 12 (50 mg, 0,23 mmol) con HATU (112 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de DCM (4,00 ml) y trietilamina (95,0 µl, 0,68 mmol) antes de añadirse bencil-isobutil-amina (56 mg, 0,34 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y tras completarse se extinguió con agua. Entonces se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 ml) y salmuera (15 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio y se evaporó para producir un producto en bruto, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60-120 de malla, eluyente: EtOAc al 50% en éter de petróleo) proporcionando el compuesto esperado como un sólido amarillo (73 mg, rendimiento del 94%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,14 (m, 1H), 7,09-6,85 (m, 3H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,9 Hz, 6H). CL/EM (método A): 329,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 3,26 min (pureza: 96,1%).

**Ejemplo 90: [1-(2-Etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico**



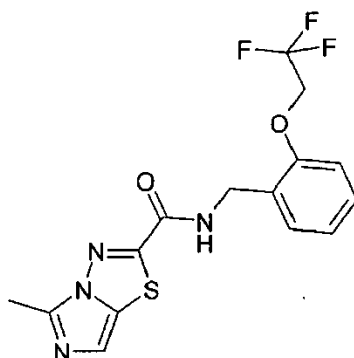
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 89, usando 1-(2-etoxi-fenil)-etilamina como amina. Se purificó el producto en bruto resultante mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (15 mg, rendimiento del 20%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,30-7,17 (m, 1H), 7,06-6,86 (m, 3H), 5,52-5,36 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H). CL/EM (método A): 331,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 3,05 min (pureza: 97,9%).

**Ejemplo 91: [(4-Cloro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico**



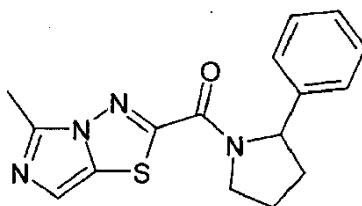
Se preactivó el producto intermedio 12 (50 mg, 0,23 mmol) con una disolución de T3P (al 80% en EtOAc, 0,27 ml, 0,46 mmol; 2,00 equiv.) en una mezcla de DCM (4 ml) y base de Hünig (0,12 ml, 0,68 mmol) antes de introducir clorhidrato de C-(4-cloro-fenil)-C-ciclopropil-metilamina (59,6 mg, 0,27 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 horas y tras completarse se extinguió con agua. Entonces se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 ml) y salmuera (15 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio y se evaporó para producir un producto en bruto, se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando el compuesto esperado como un sólido amarillo (60 mg, rendimiento del 73%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61-7,47 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 4,11 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,60-1,40 (m, 1H), 0,70-0,28 (m, 4H). CL/EM (método A): 347,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 3,29 min (pureza: 97,9%).

**Ejemplo 92: 2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-bencilamida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico**



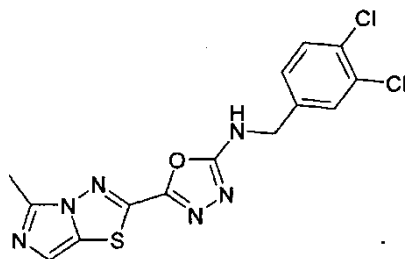
5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 91, usando 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencilamina como amina. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice de 60-120 de malla, eluyente: EtOAc al 50% en éter de petróleo) proporcionando el compuesto esperado como un sólido amarillo (52 mg, rendimiento del 60%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,82 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H). CL/EM (método A): 371,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,95 min (pureza: 97,7).

**Ejemplo 93: (5-Metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona**



10 Se disolvió el producto intermedio 12 (100 mg, 0,46 mmol) en una mezcla de DCM (10,00 ml) y diisopropiletilamina (309,7 μl, 1,82 mmol) a temperatura ambiente y se preactivó durante 5 minutos con disolución de T3P (al 80% en EtOAc, 0,54 ml; 0,91 mmol). Se añadió entonces 2-fenil-pirrolidina (71 mg, 0,48 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante la noche. Se extinguió la disolución con agua y se lavó la fase de DCM con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (pH=10) y finalmente con salmuera. Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando un residuo naranja que se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 50% en éter de pet. como eluyente. El compuesto esperado (140 mg, rendimiento del 98%) se obtuvo como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,32-7,10 (m, 5H), 6,89-6,78 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,39-3,79 (m a, 2H), 2,67-1,91 (m a, 7H). CL/EM (método A): 313,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,52 min (pureza: 99,1%).

**Ejemplo 102 : (3,4-Dicloro-bencil)-[5-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina**



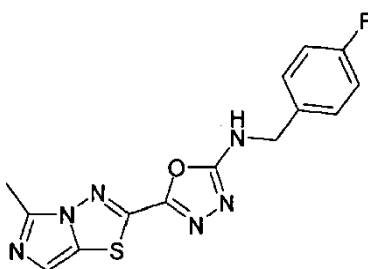
Etapa 1: Hidrazida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico

25 Se calentó el producto intermedio 11 (200 mg, 0,95 mmol) durante 1 hora a 60°C en una mezcla de disolución de hidrato de hidrazina (al 24-26% en agua, 1,72 ml, 9,5 mmol) y THF (5 ml). Tras completarse la reacción, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se trituró el producto resultante con etanol, se filtró y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (150 mg, rendimiento del 80%). CL/EM (método A): 198,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 3,03 min (pureza: 100%).

Etapa 2: (3,4-Dicloro-bencil)-[5-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina

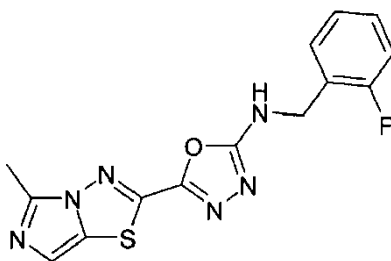
Se agitaron una mezcla de hidrazida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (75 mg, 0,38 mmol) obtenida en la etapa 1 y 1,2-dicloro-4-isocianatometil-benceno (84,5 mg, 0,42 mmol) durante 2 horas en THF (50 ml). Se aisló mediante filtración el precipitado amarillo resultante obtenido y se enjuagó dos veces con Et<sub>2</sub>O. Se calentó entonces en THF (5 ml) a 80°C durante 18 horas en una mezcla de tetraclorometano (0,11 ml, 1,14 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,15 ml, 1,14 mmol) y trifetilfosfina unida a polímero (100-200 M, carga = 1,6 mmol/g, 398 mg, 1,14 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró la resina, se lavó dos veces con DCM y se evaporó el disolvente orgánico hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/MeOH (98/2) como eluyente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg; rendimiento del 91%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,54-7,46 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,78-5,70 (m, 1H), 4,66 (d, J=7 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H). CL/EM (método A): 382,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 3,07 min (pureza: 99,3%).

**Ejemplo 103: (4-Fluoro-bencil)-[5-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina**



Se agitaron una mezcla de hidrazida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (100 mg, 0,51 mmol), preparada como para el ejemplo 102 (etapa 1) y 1-fluoro-4-isocianatometil-benceno (0,07 ml, 0,56 mmol) en THF (50 ml) durante 2 horas. Se aisló mediante filtración el precipitado amarillo resultante obtenido y se enjuagó con Et<sub>2</sub>O. Se calentó entonces en THF (5 ml) a 80°C durante 18 horas en una mezcla de tetraclorometano (0,11 ml, 1,14 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,15 ml, 1,14 mmol) y trifetilfosfina unida a polímero (100-200 M, carga = 1,6 mmol/g, 398 mg, 1,14 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró la resina, se lavó dos veces con DCM y se evaporó el disolvente orgánico hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/MeOH (98/2) como eluyente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, rendimiento del 85%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,44-7,37 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,95-5,83 (m, 1H), 4,67 (d, J=7 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H). CL/EM (método A): 331,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,30 min (pureza: 98,2%).

**Ejemplo 104: (2-Fluoro-bencil)-[5-(5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina**



Se agitaron una mezcla de hidrazida del ácido 5-metil-imidazo[5,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (100 mg, 0,51 mmol) preparada como para el ejemplo 102 (Etapa 1) y 1-fluoro-2-isocianatometil-benceno (0,07 ml, 0,56 mmol) a T.A. durante 2 horas en THF (50 ml). Se aisló mediante filtración el precipitado amarillo resultante obtenido y se enjuagó con Et<sub>2</sub>O. Se calentó entonces en THF (5 ml) a 80°C durante 18 horas en una mezcla de tetraclorometano (0,11 ml, 1,14 mmol), NEt<sub>3</sub> (0,15 ml, 1,14 mmol) y trifetilfosfina unida a polímero (100-200 M, carga = 1,6 mmol/g, 398 mg, 1,14 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró la resina, se lavó dos veces con DCM y se evaporó el disolvente orgánico hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/MeOH (98/2) como eluyente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, rendimiento del 85%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,53-7,46 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 7,05-6,88 (m, 1H), 5,67-5,54 (m, 1H), 4,75 (d, J=7 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H). CL/EM (método A): 331,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (método F) Rt 2,23 min (pureza: 98,6%).

**Ejemplo 129: Ensayos *in vitro***

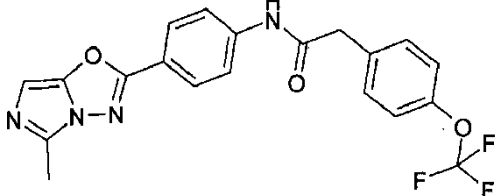
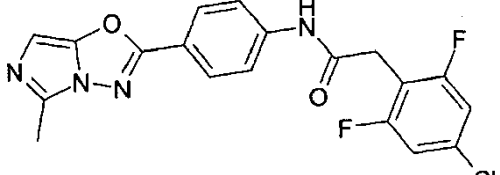
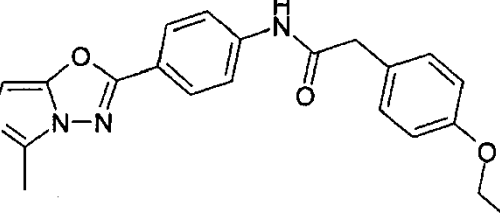
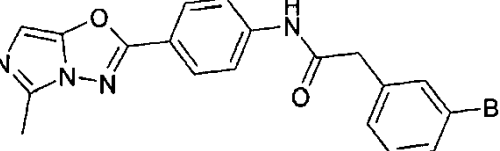
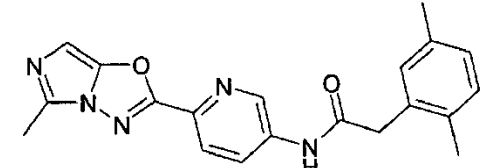
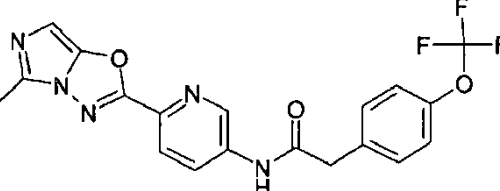
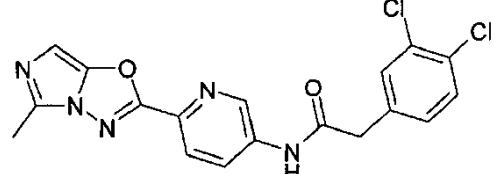
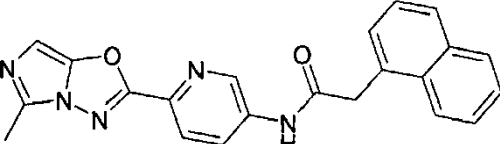
Ensayo de liberación de péptido amiloide de-β (Aβ<sub>42</sub> y Aβ<sub>total</sub>) para determinar valores de CI<sub>50</sub>.

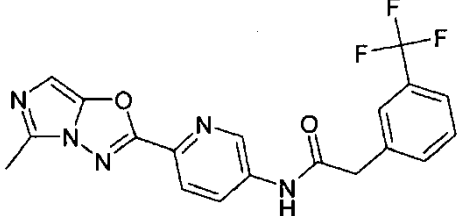
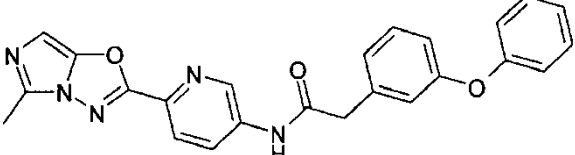
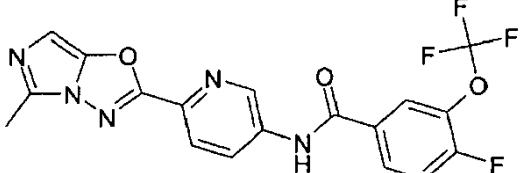
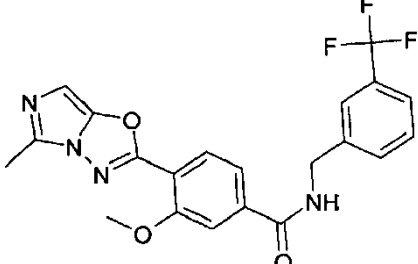
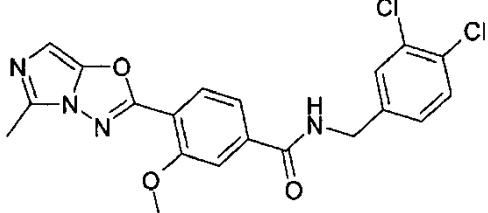
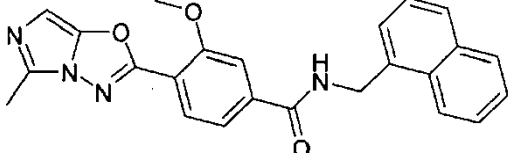
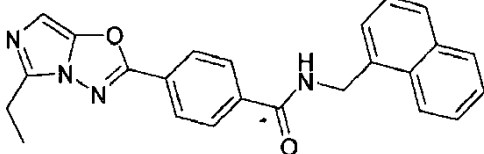
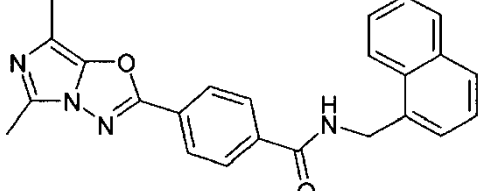
- Se realizan ensayos de liberación de péptido amiloide de- $\beta$  péptido (A $\beta$ 42 y A $\beta$ total) en placas de microtitulación de 384 pocillos (AlphaPlate n.º 6008350 de Perkin Elmer) en un volumen final de 20  $\mu$ l, usando sobrenadante derivado de células HEK que sobreexpresan APP (HEK-APP) expuestas a compuestos de prueba. Se disuelven los compuestos en y se diluyen en DMSO al 100% y se incuban con células HEK-APP durante 24 h a 37°C en el 5% de CO<sub>2</sub>. Se mezcla el sobrenadante de las células HEK-APP con anticuerpos: para la detección de A $\beta$ 42: kit para amiloide de- $\beta$  1-42 AlphaLISA (Perkin Elmer AL203L) perlasceptoras con anticuerpos específico anti-amiloide de  $\beta$ 1-42, anticuerpo anti-amiloide de-" $\beta$ 1-42" biotinilado y perlas donadoras con estreptavidina (SA) diluidas en tampón de AlphaLISA (según las instrucciones del proveedor). Para la detección de A $\beta$  total: perlasceptoras con anticuerpo anti-amiloide de- $\beta$ total a medida (perlasceptoras 6E10), anticuerpo anti-amiloide de " $\beta$ 1-42" biotinilado (Perkin Elmer AL203L) y perlas donadoras con estreptavidina (SA) diluidas en tampón de AlphaLISA (según las instrucciones del proveedor). Después de la adición de sobrenadante a la mezcla de anticuerpos, se incubaba el ensayo durante 4,5 h. Se mide la liberación de péptido amiloide- $\beta$  (A $\beta$ 42 y A $\beta$ total) con un lector multimodo Pherastar FS (BMG) usando el módulo Alphascreen.

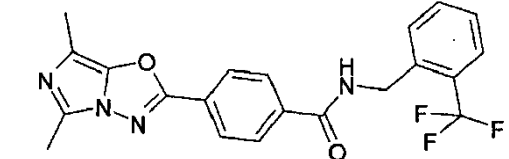
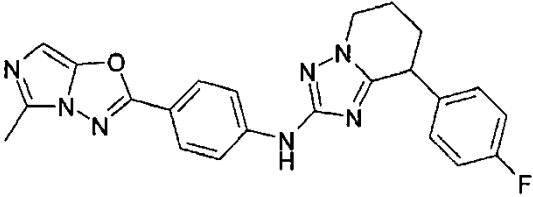
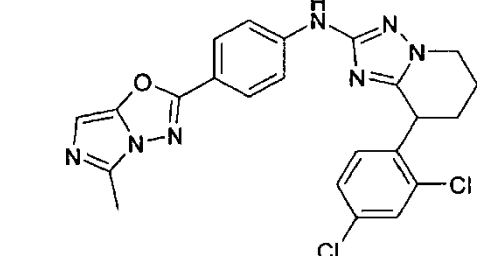
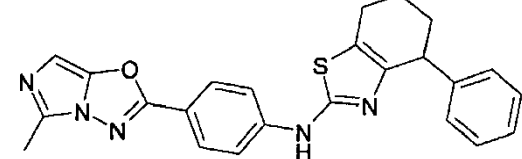
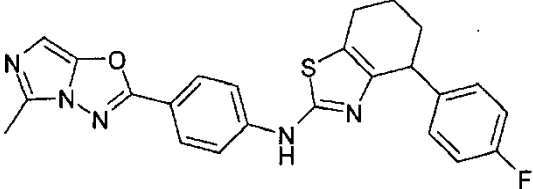
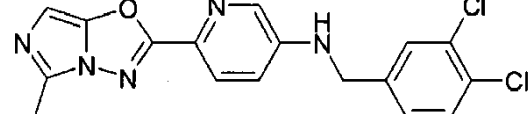
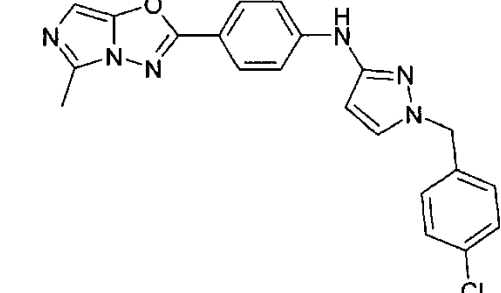
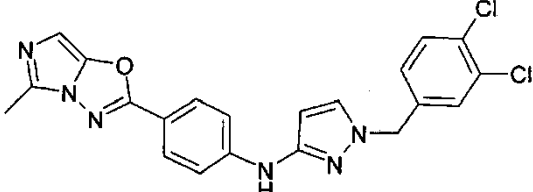
Ensayo de viabilidad celular para determinar valores de CI<sub>50</sub>.

- 15 Se realizan ensayos de viabilidad celular en placas de microtitulación de 384 pocillos (n.º 3712 de Corning) en un volumen final de 30  $\mu$ l, usando placas que contienen células HEK-APP expuestas a compuestos de prueba durante 24 h. Después de la adición de un volumen igual de CellTiter-Glo (Promega) a las células, se incubaba el ensayo durante 10 min. Se mide la viabilidad celular en un lector multimodo Pherastar FS (BMG) usando el módulo Luminescence plus.
- 20 Se facilitan los resultados en la siguiente tabla:

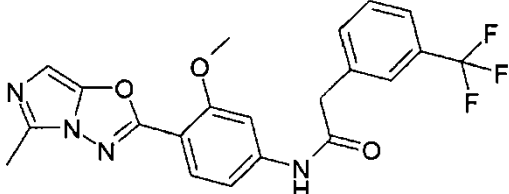
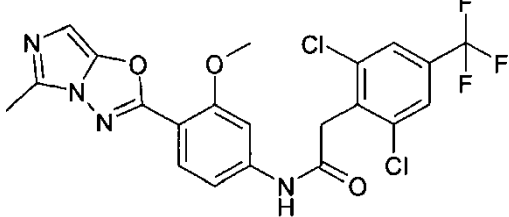
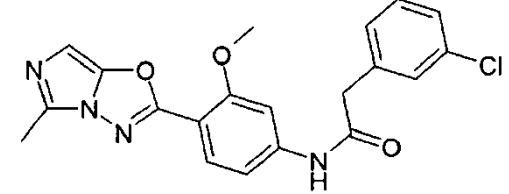
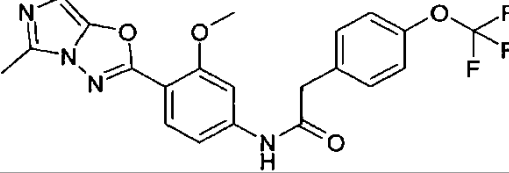
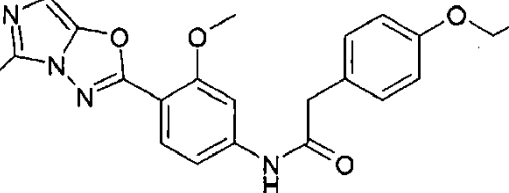
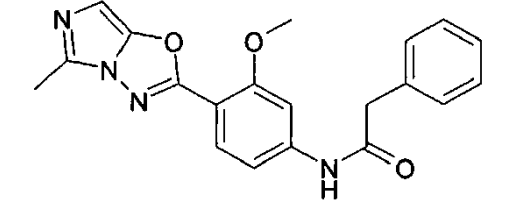
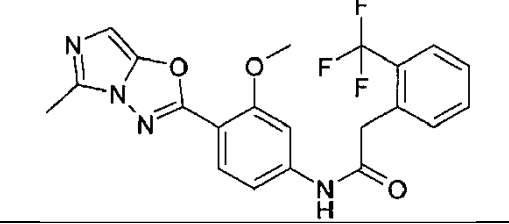
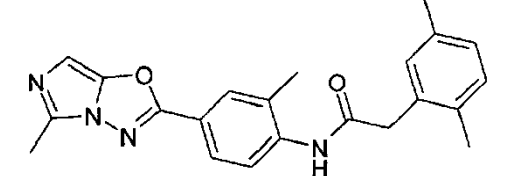
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de CI <sub>50</sub> de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
1		c	b
2		d	c
3		d	c
4		d	c
5		c	c

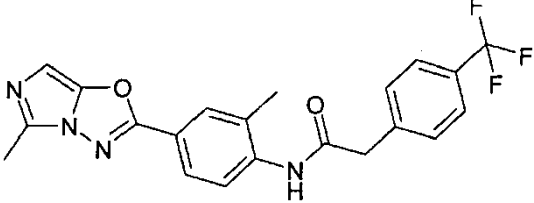
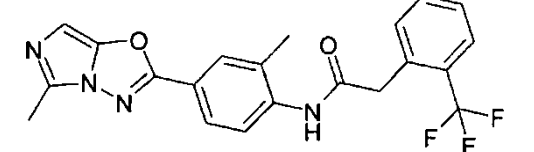
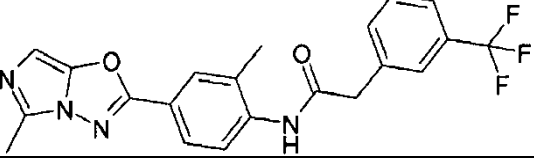
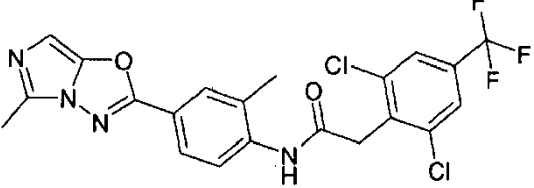
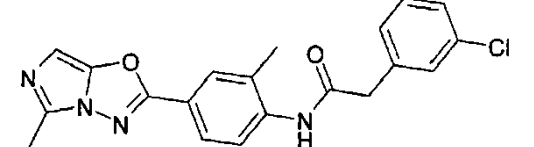
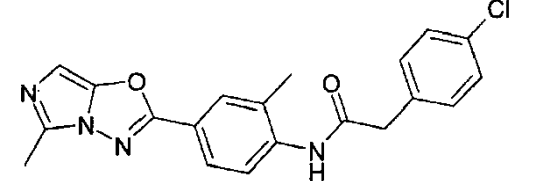
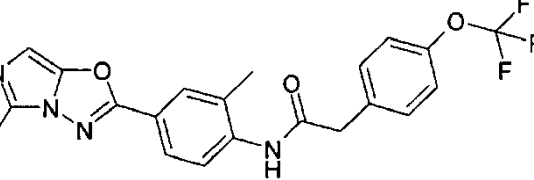
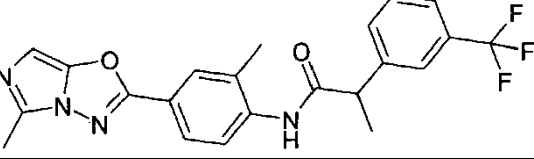
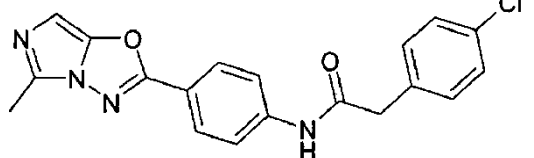
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $CI_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
6		c	c
7		c	b
8		d	c
9		c	c
10		d	c
11		b	b
12		c	c
13		d	c

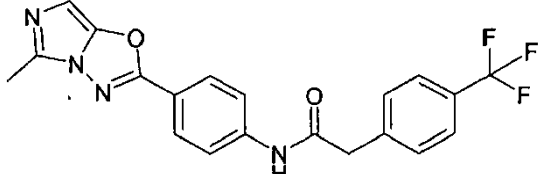
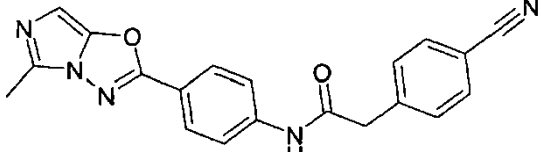
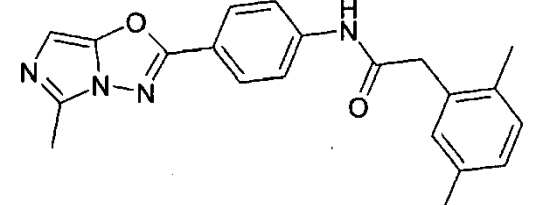
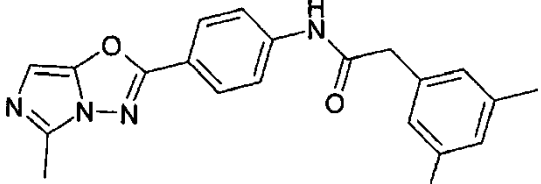
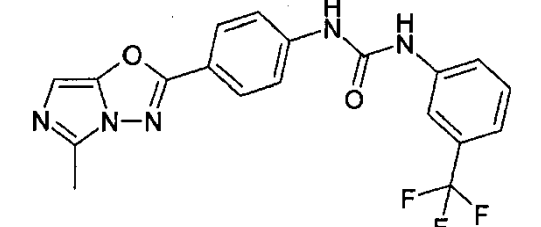
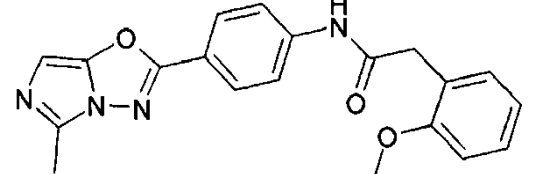
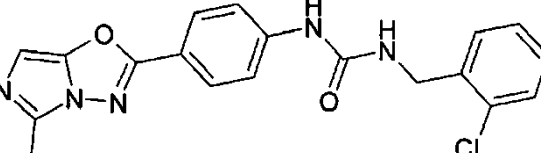
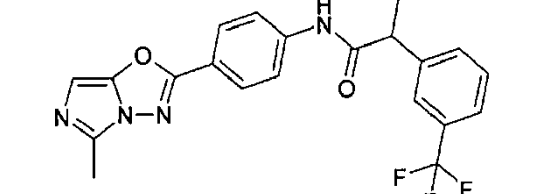
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $Cl_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
14		d	c
15		c	b
16		d	d
18		d	c
19		d	c
20		d	c
21		d	c
22		c	c

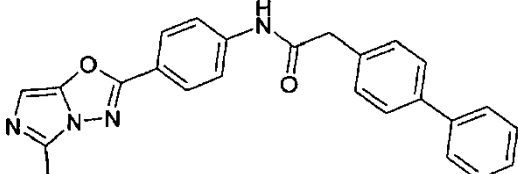
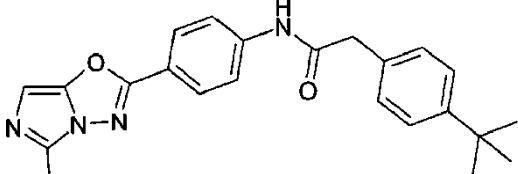
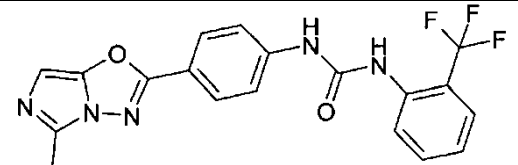
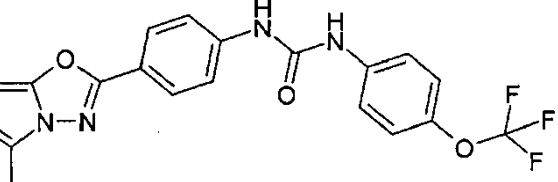
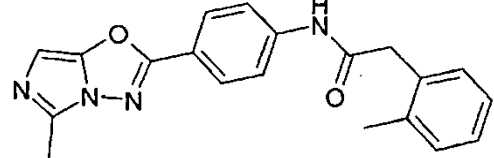
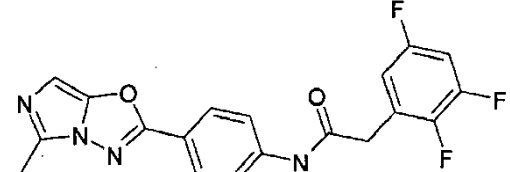
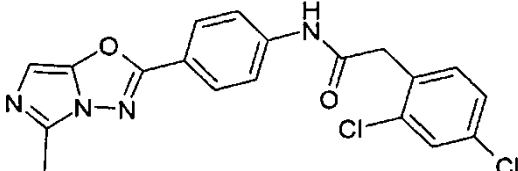
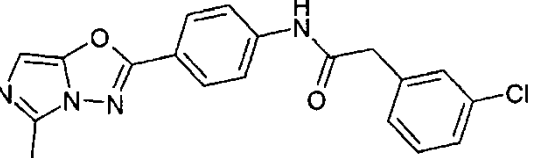
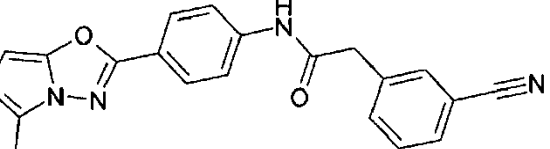
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $Cl_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
23		d	c
24		c	c
25		c	c
26		d	c
27		d	d
28		b	d
29		d	d
30		d	c

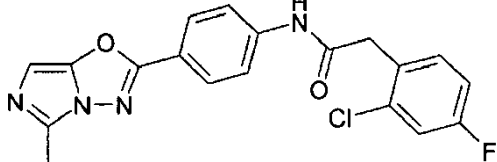
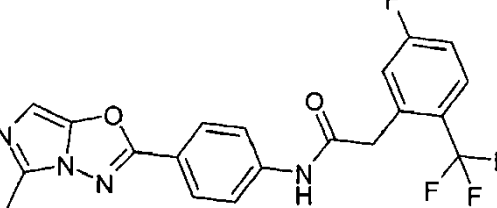
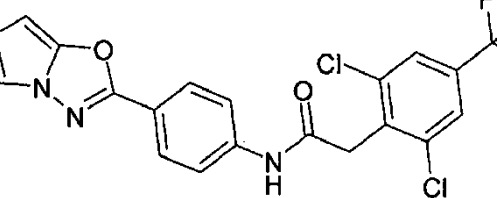
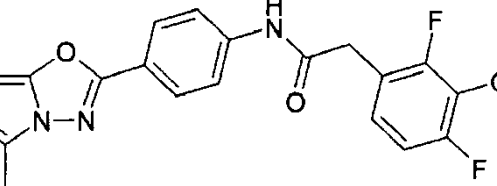
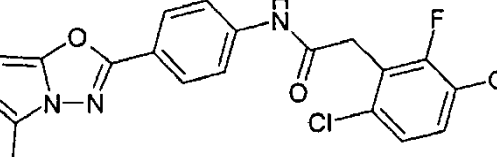
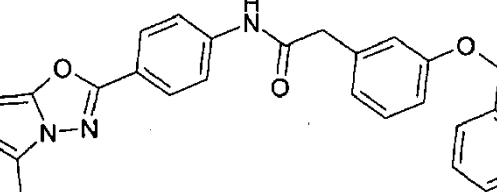
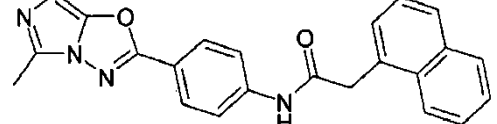
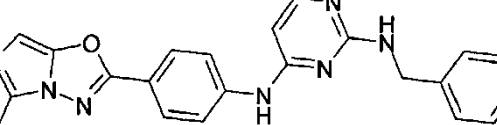
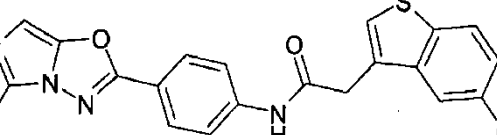


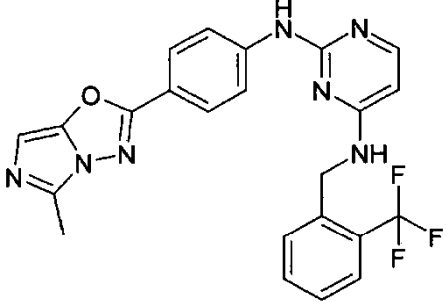
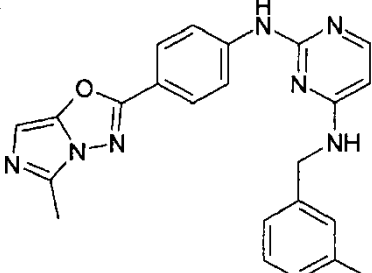
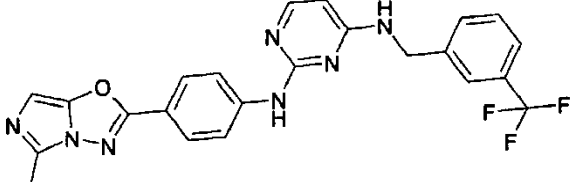
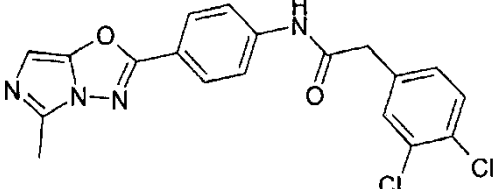
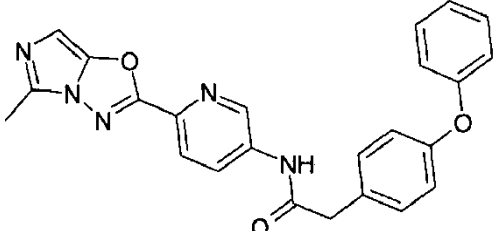
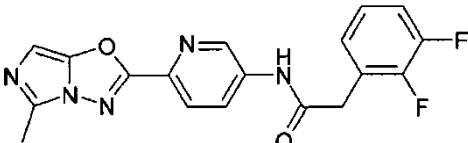
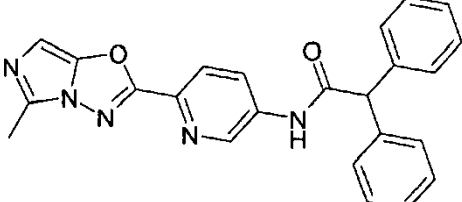
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de Cl <sub>50</sub> de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
31		b	a
32		b	a
33		c	b
34		c	b
35		c	b
36		d	c
37		d	c
38		b	a

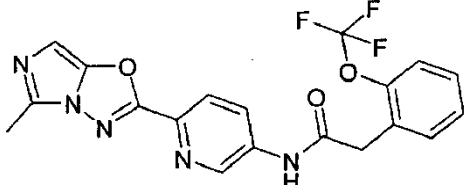
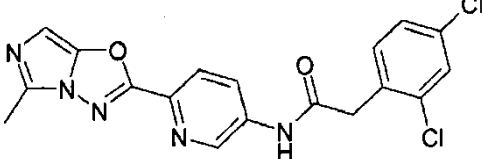
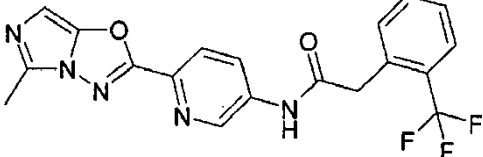
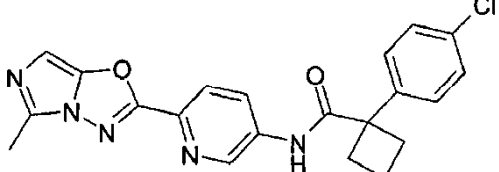
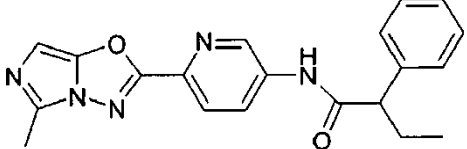
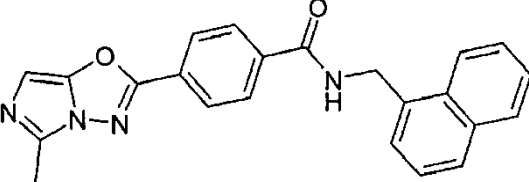
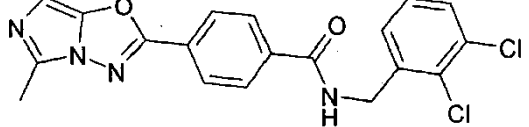
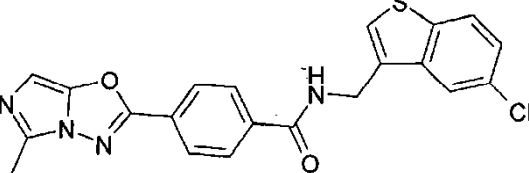
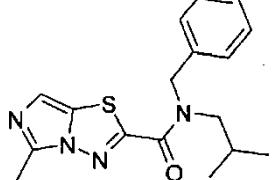
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de CI <sub>50</sub> de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
39		c	b
40		c	b
41		c	b
42		c	b
43		d	c
44		c	b
45		c	b
46		c	b
47		c	c

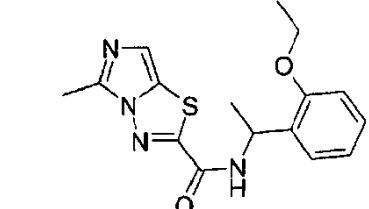
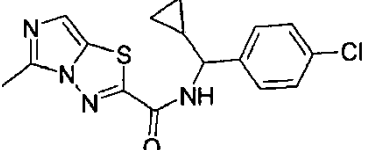
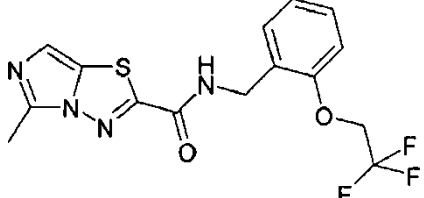
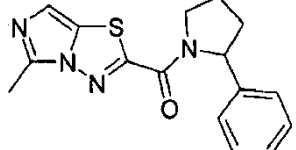
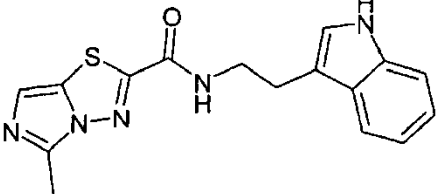
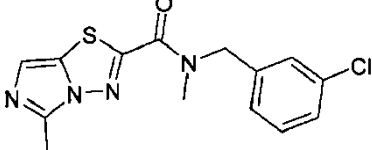
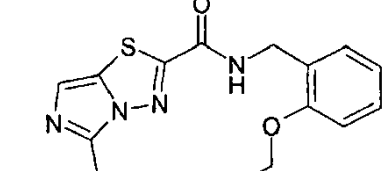
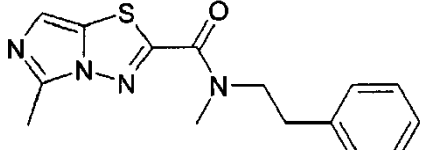
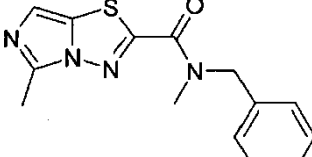
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de CI <sub>50</sub> de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
48		d	c
49		d	c
50		c	c
51		c	c
52		d	d
53		d	d
54		d	c
55		d	c

N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $Cl_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
56		b	a
57		c	b
58		c	d
59		d	c
60		d	c
61		c	b
62		c	b
63		c	b
64		c	b

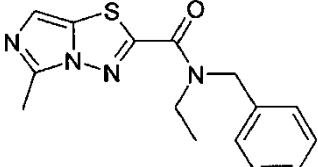
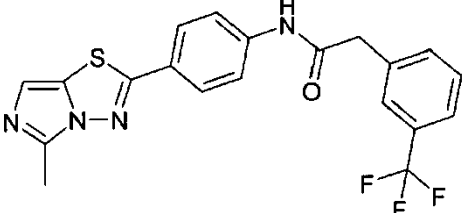
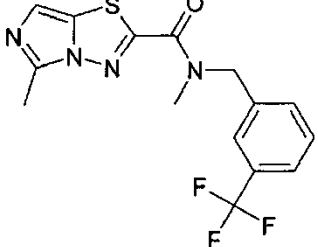
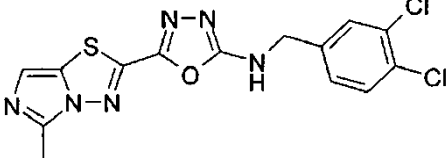
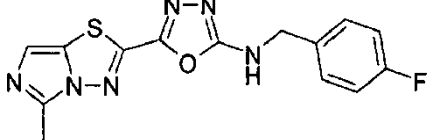
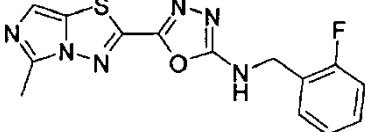
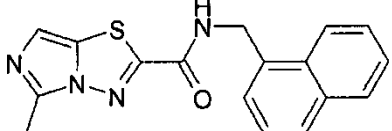
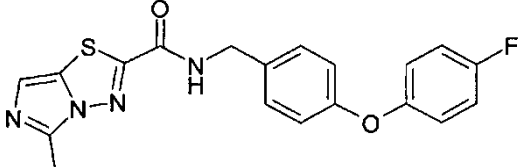
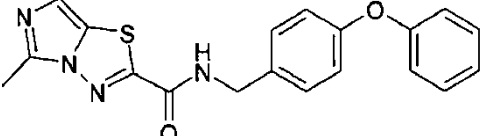
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $Cl_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
65		d	c
66		d	c
67		d	c
68		c	b
69		c	b
70		d	c
71		c	b
72		d	d
73		d	c

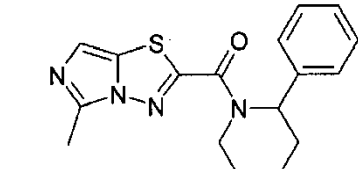
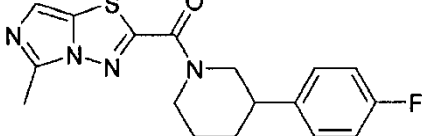
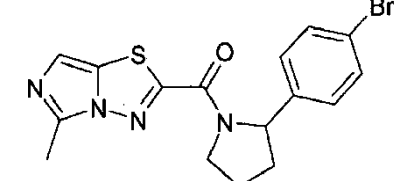
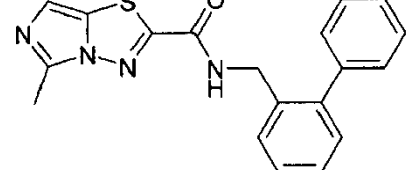
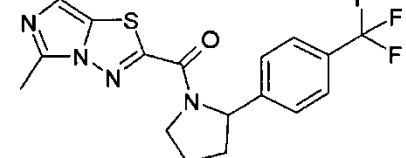
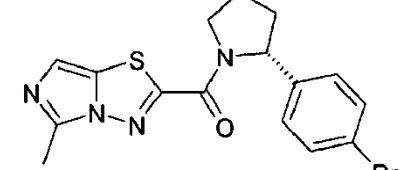
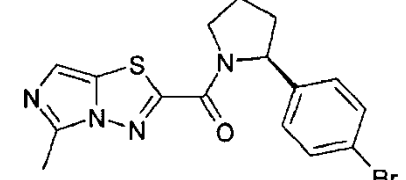
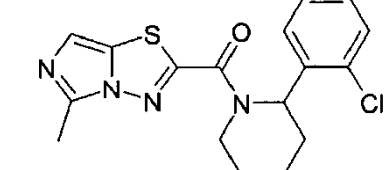
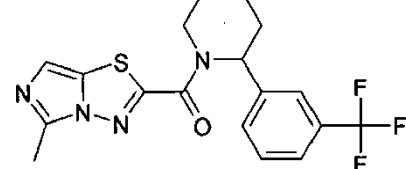
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $CI_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
74		d	d
75		d	d
76		d	d
77		b	a
78		d	c
79		d	c
80		c	c

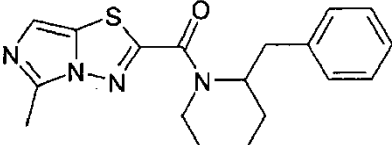
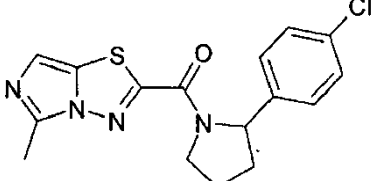
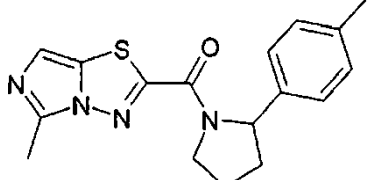
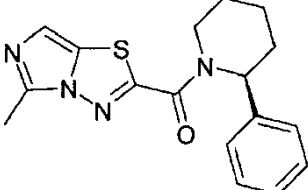
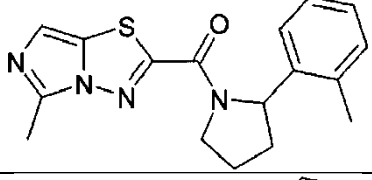
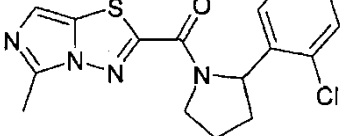
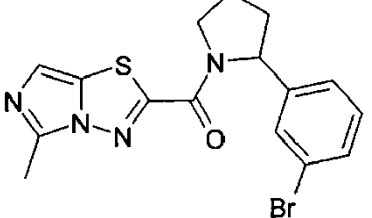
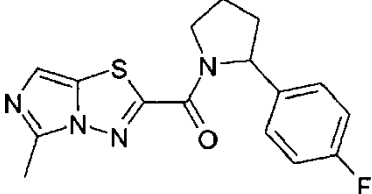
N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $CI_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
81		d	c
82		d	c
83		d	c
84		c	c
85		d	c
86		c	b
87		d	c
88		d	c
89		b	d

N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $CI_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
90		c	d
91		d	d
92		a	d
93		b	d
94		c	d
95		c	d
96		c	d
97		c	d
98		d	d



N.º de ej.	Estructura	Intervalos de CI <sub>50</sub> de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
99		d	d
100		b	b
101		c	d
102		b	d
103		c	d
104		d	d
105		c	d
106		b	b
107		b	c

N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $Cl_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
108		c	d
109		d	d
110		a	d
111		d	d
112		b	d
113		a	d
114		d	d
115		c	d
116		d	d

N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $CI_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
117		d	d
118		b	d
119		b	d
120		c	d
121		c	d
122		d	d
123		d	d
124		b	d

N.º de ej.	Estructura	Intervalos de $CI_{50}$ de Ab42	Intervalos de selectividad de Abtot/Ab42
125		b	c
126		c	d
127		c	b
128		c	c

Actividad

a:  $CI_{50} \leq 100$  nM

b:  $100$  nM <  $CI_{50} \leq 500$  nM

c:  $500$  nM <  $CI_{50} \leq 1000$  nM

d:  $1000$  nM <  $CI_{50} \leq 2200$  nM

Selectividad

a: selectividad  $\geq 100$  veces

b:  $100$  veces > selectividad  $\geq 50$  veces

c:  $50$  veces > selectividad  $\geq 10$  veces

d:  $10$  veces > selectividad

5 Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo del estado patológico tratado, el método de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la mismas de un principio activo. Además, pueden prepararse formulaciones farmacéuticas de este tipo usando un procedimiento, que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

15 Pueden adaptarse formulaciones farmacéuticas para administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

20 Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o alimentos de espuma comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal

como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo, puede estar presente un aroma, conservante, dispersante y colorante.

- 5 Se producen cápsulas preparando una mezcla de polvo tal como se describió anteriormente y llenando cubiertas de gelatina conformadas con la misma. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Asimismo, puede añadirse un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de haberse tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, asimismo pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes producidos a partir de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábiga, goma tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinil-pirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, almíbar, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de preparación de comprimidos, proporcionando trozos de conformación no uniforme que se descomponen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir la adhesión a los moldes de colada de comprimido. Entonces se prensa la mezcla lubricada para dar comprimidos. También pueden combinarse los principios activos con un excipiente inerte que fluye libremente y luego prensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, disolución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprende una cantidad especificada previamente de los compuestos. Pueden prepararse jarabes disolviendo los compuestos en una disolución acuosa con un aroma adecuado, mientras que se preparan elixires usando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Asimismo, pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno-sorbitol, conservantes, aditivos de aroma, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral, si se desea, pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o se retarde, tal como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros principios activos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Pueden formarse liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales, los solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales con los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden englobar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietil-aspartamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoílo. Los compuestos pueden acoplarse además con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poli-ortoésteres, poliacetales,

polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

5 Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica como emplastos independientes para el contacto estrecho y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica al ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca engloban pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en la que se toma el rapé, es decir mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora engloban disoluciones de principio activo en agua o aceite.

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

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales se hace que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso.

35 Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección preparadas según la fórmula a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

40 No hace falta decir que, además de los constituyentes antes mencionados particularmente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender aromas.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y del otro principio activo depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado patológico preciso que requiere tratamiento, y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina en última instancia el médico o veterinario del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y particularmente en el intervalo normalmente de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es habitualmente de entre 70 y 700 mg, en la que esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Puede determinarse una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo

50

como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto *per se*.

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

Formulación 2 - cápsulas: se mezcla un compuesto de fórmula (I) como polvo seco con un diluyente de almidón en una razón en peso aproximada de 1:1. Se llena la mezcla en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo según la invención por cápsula).

10 Formulación 3 - líquido: se combinan un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg), se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla n.º 10, y luego se mezclan con una disolución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), aroma y color con agua y se añaden con agitación. Entonces se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

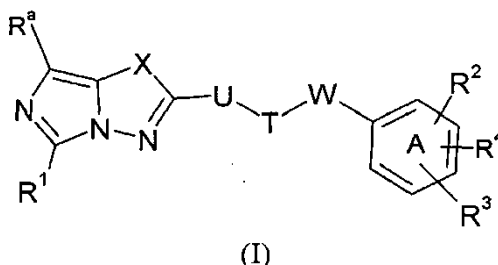
15 Formulación 4 - comprimidos: se mezcla un compuesto de fórmula (I) como polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una razón en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. Se forma la mezcla en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa para comprimidos.

Formulación 5 - inyección: se disuelve un compuesto de fórmula (I) en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada con fosfato hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 X indica O o S,

U se selecciona de

(i) un anillo de fenilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CN

10 (ii) un sistema heterocíclico insaturado o aromático de 5 ó 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, que puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CN,

(iii) un enlace sencillo.

T indica -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>CO-, -CONR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>-CO-NR<sup>5</sup>-, -CO-

15 W se selecciona de

(i) un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que de 1 a 2 átomos de H pueden reemplazarse por un anillo de fenilo, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>,

(ii) un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que 1 grupo CH<sub>2</sub> se reemplaza por un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros,

20 (iii) un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que 1 grupo CH<sub>2</sub> se reemplaza por

- un anillo de fenilo opcionalmente condensado con el anillo de fenilo A,

- un sistema heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, o

25 - un sistema heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico de 6 miembros saturado, u opcionalmente condensado con el anillo de fenilo A,

- y en el que otro grupo CH<sub>2</sub> que no está unido a T se reemplaza opcionalmente por -O- o NR<sup>5</sup>,

(iv) un enlace sencillo,

R<sup>5</sup> es H o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,

R<sup>1</sup> indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

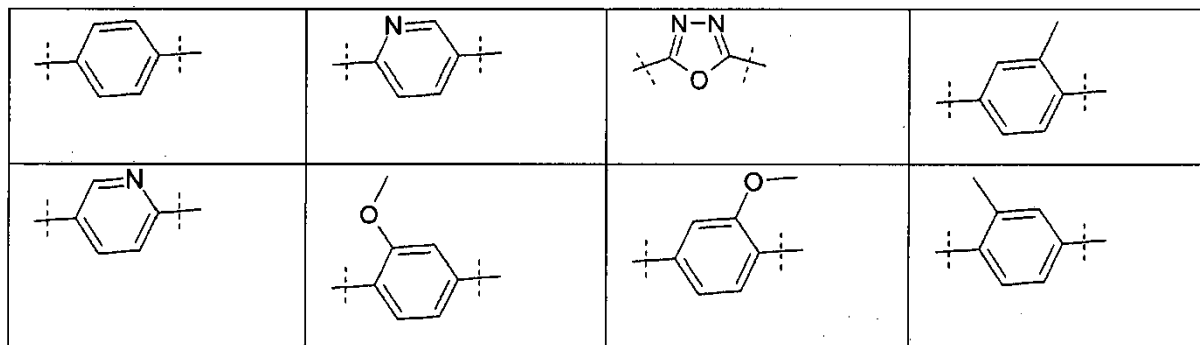
30 R<sup>a</sup> indica H, CN, halógeno, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de H pueden reemplazarse por halógenos, alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de H pueden reemplazarse por halógenos,



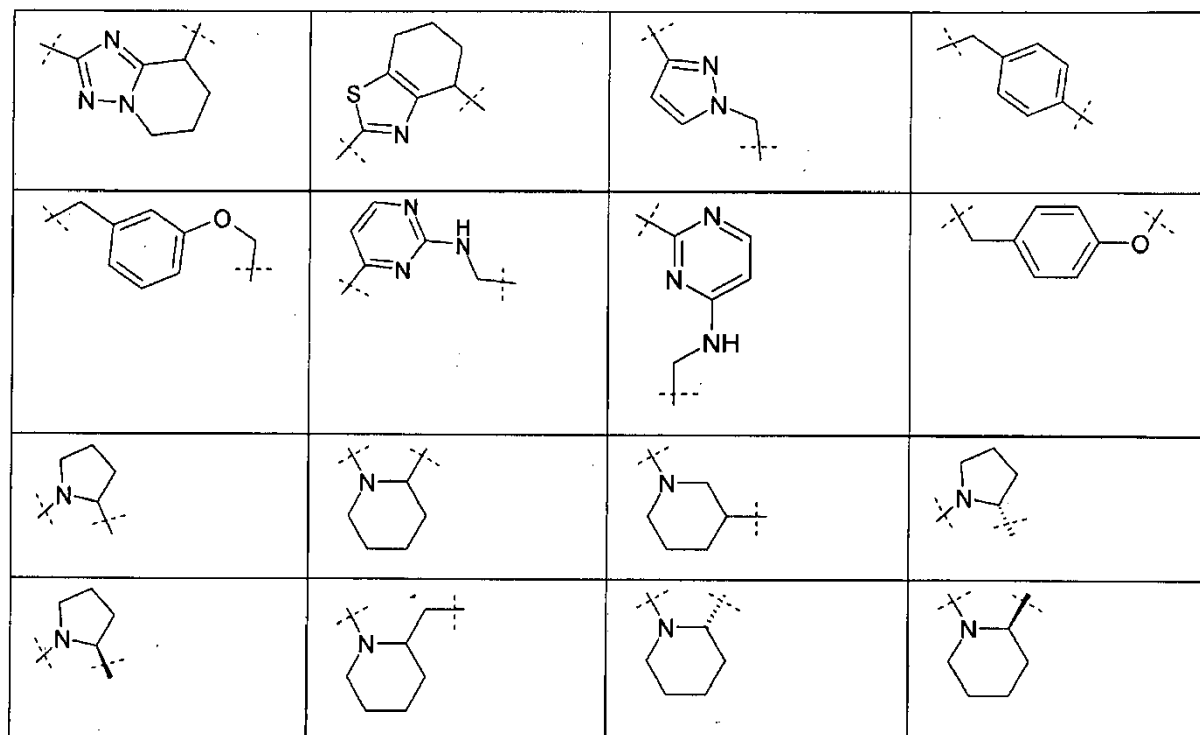
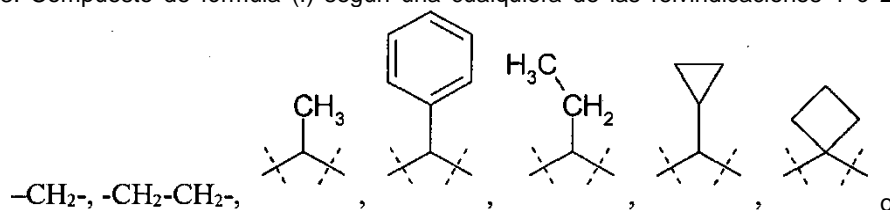
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente unos de otros de CN, halógeno, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de H pueden reemplazarse por halógenos, alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de H pueden reemplazarse por halógenos,

5 así como solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones.

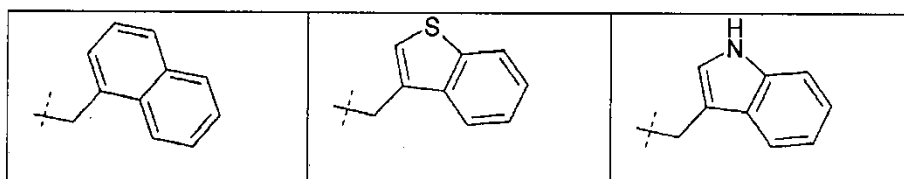
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que U se selecciona de un enlace sencillo o uno de los siguientes grupos:



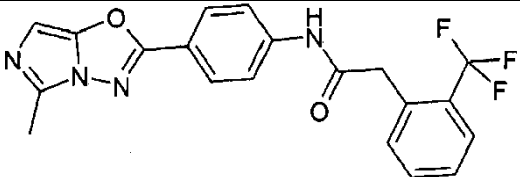
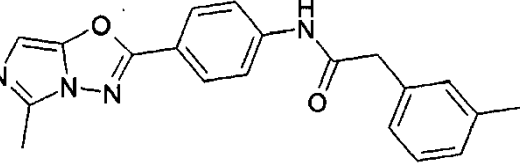
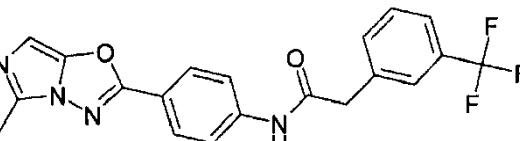
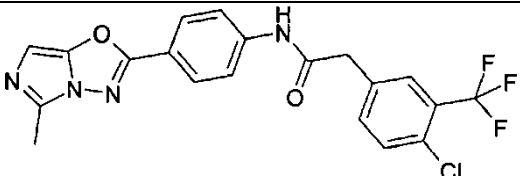
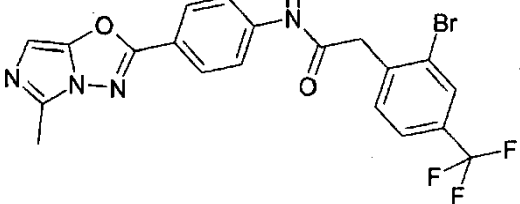
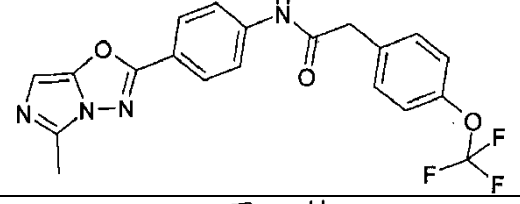
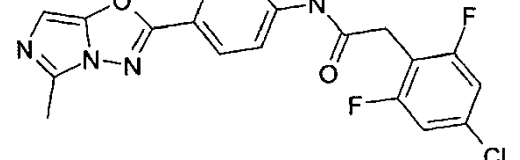
10 3. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que W se selecciona de

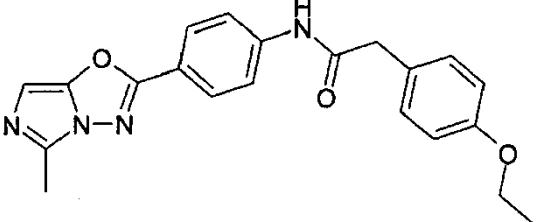
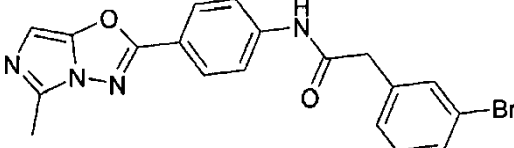
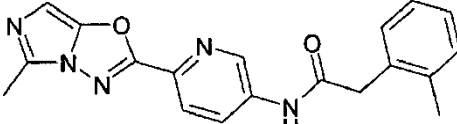
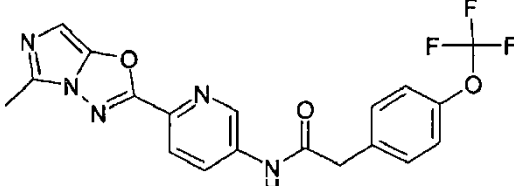
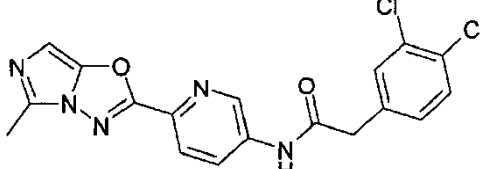
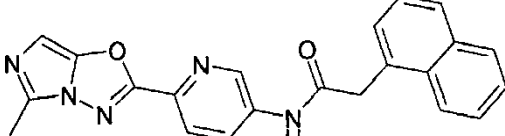
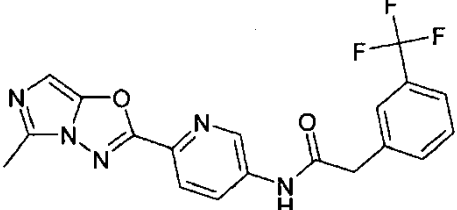
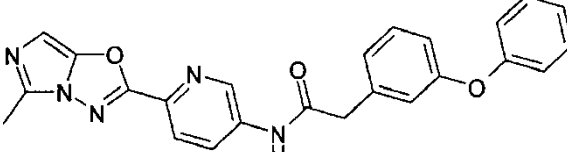
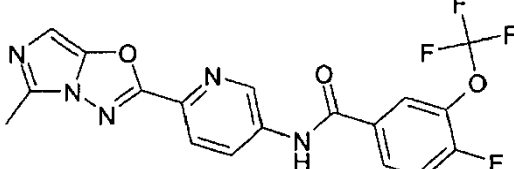


o el grupo W-A indica

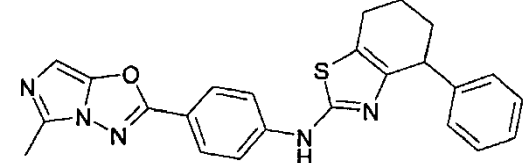
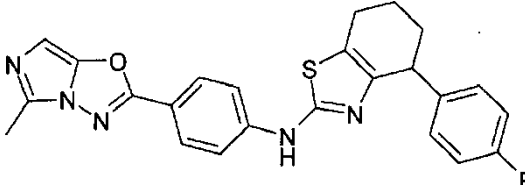
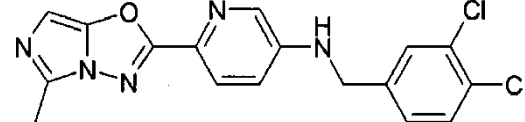
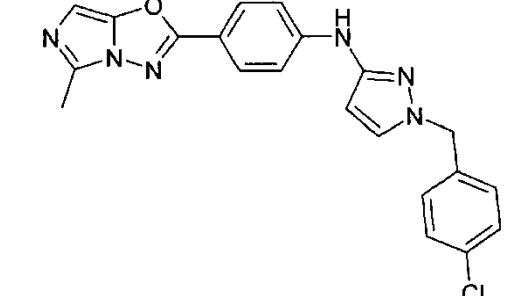
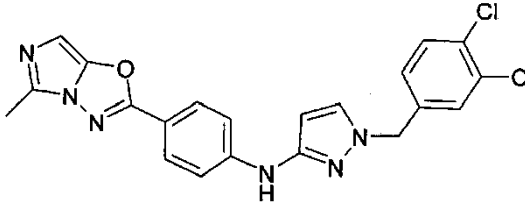
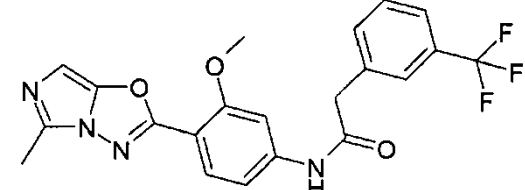
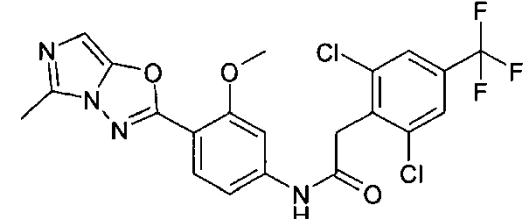
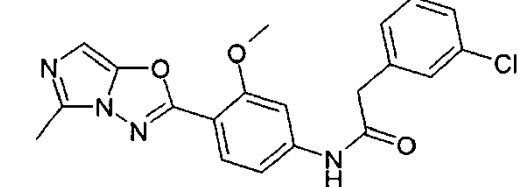


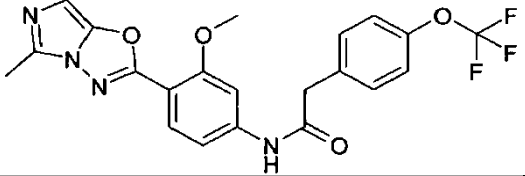
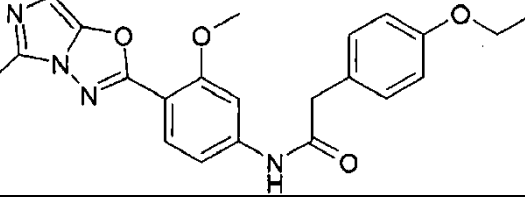
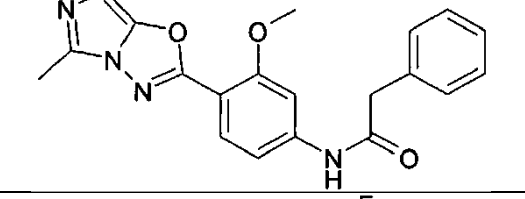
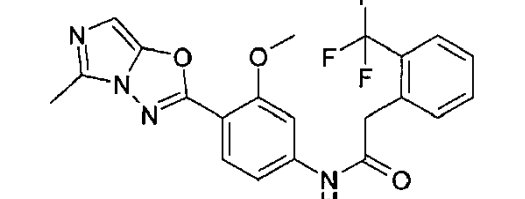
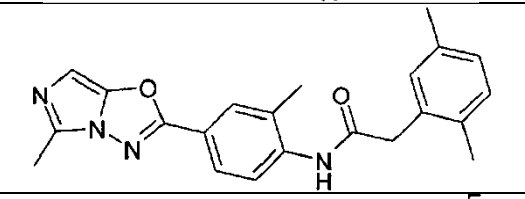
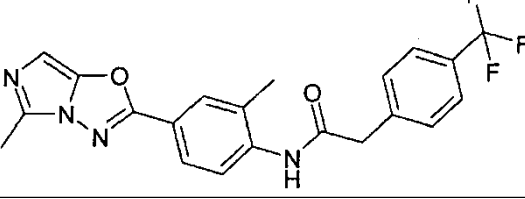
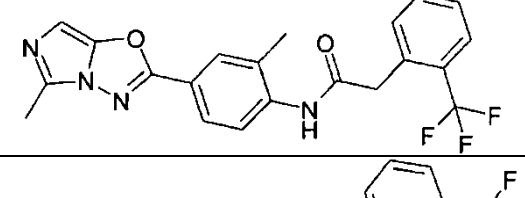
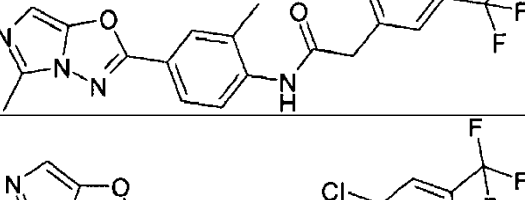
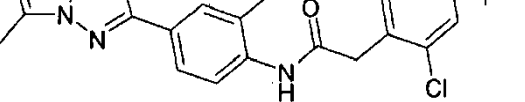
4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo:

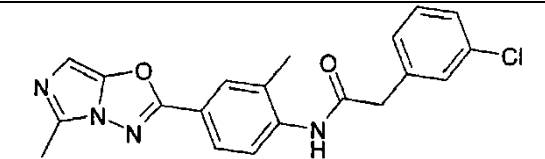
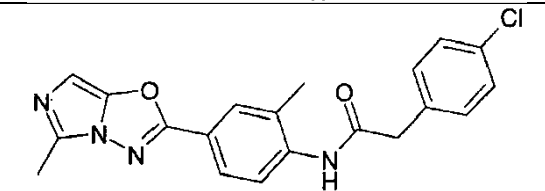
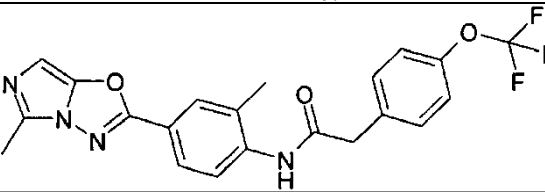
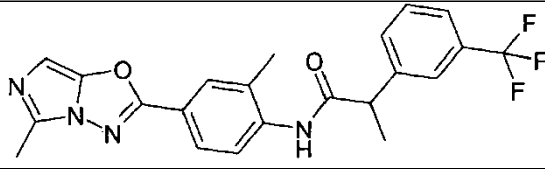
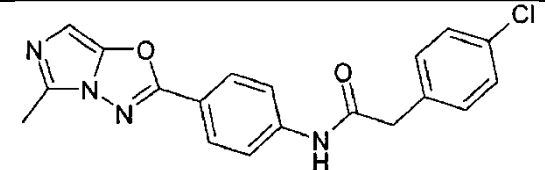
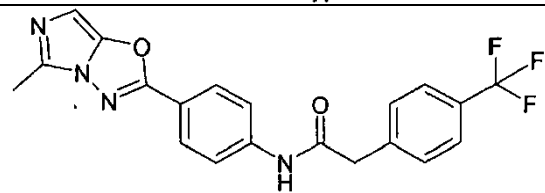
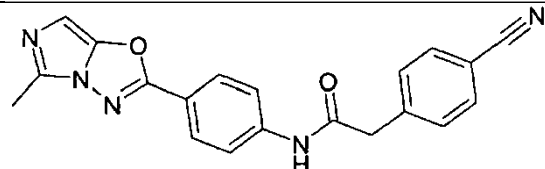
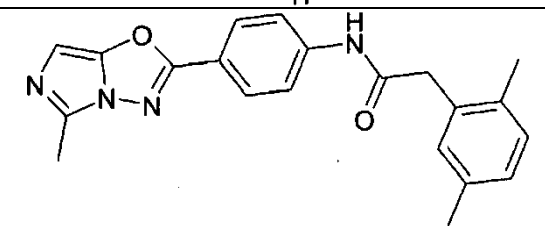
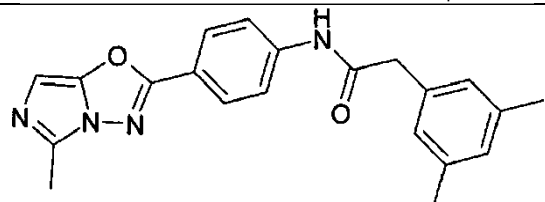
N.º de ej.	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

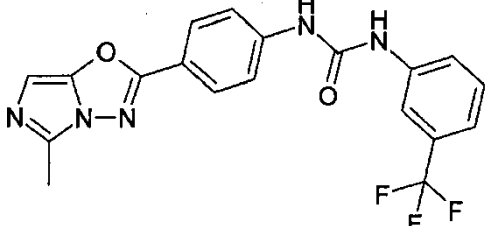
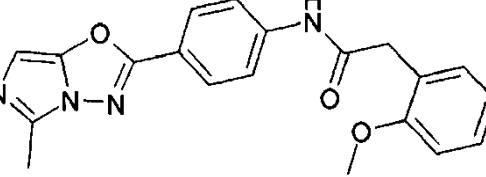
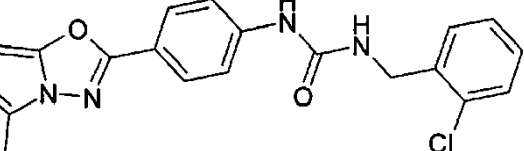
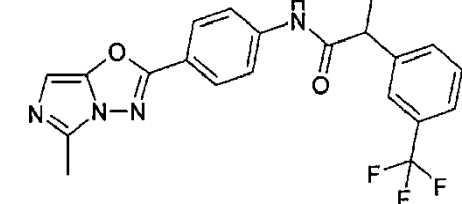
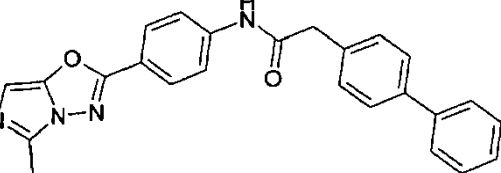
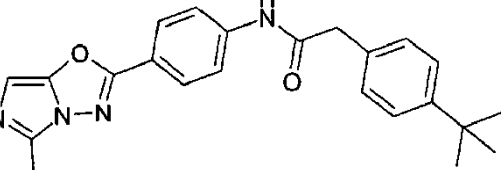
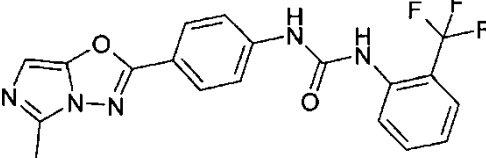
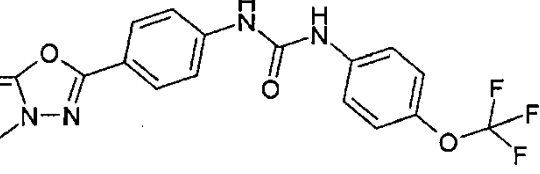
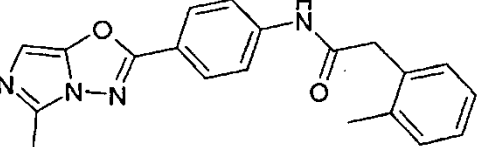
N.º de ej.	Estructura
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

N.º de ej.	Estructura
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

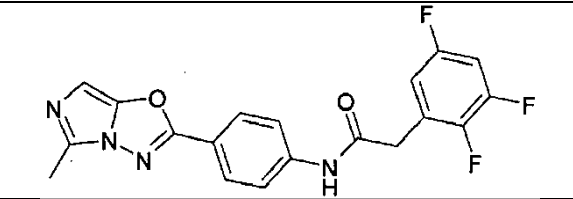
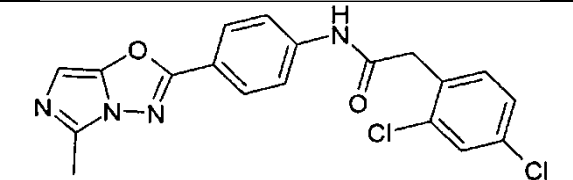
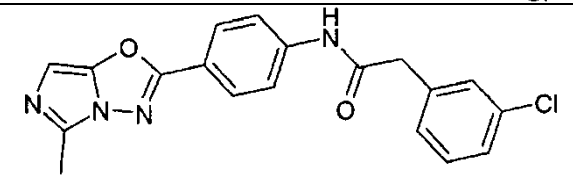
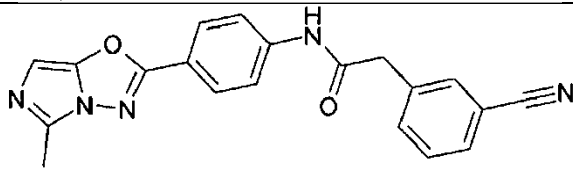
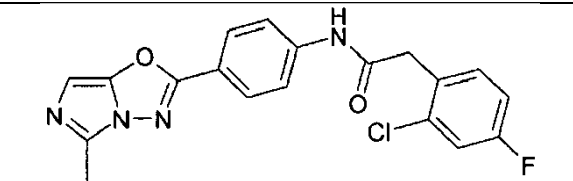
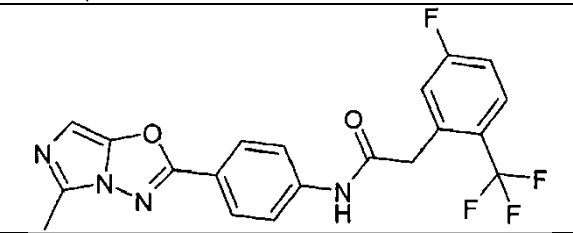
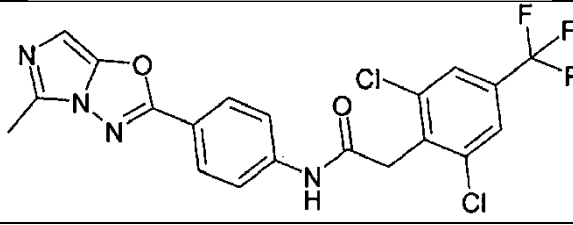
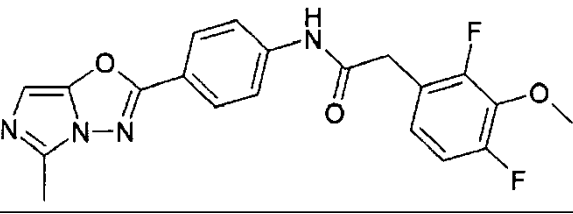
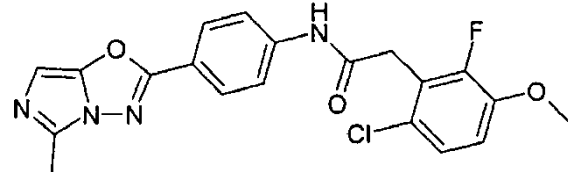
N.º de ej.	Estructura
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

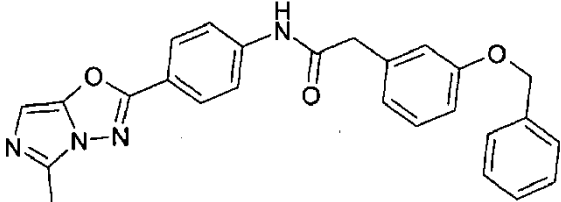
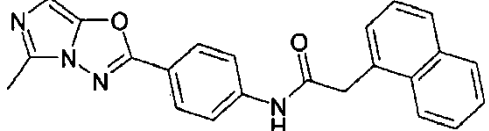
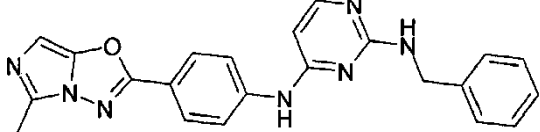
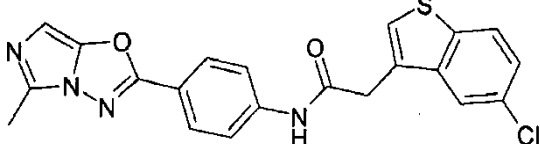
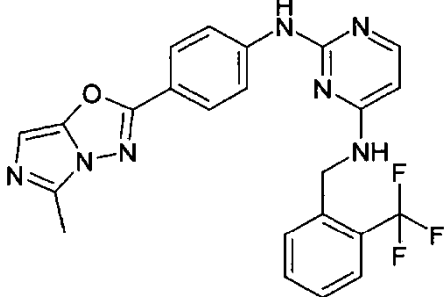
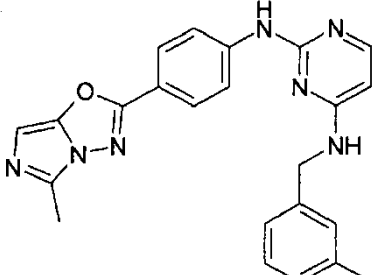
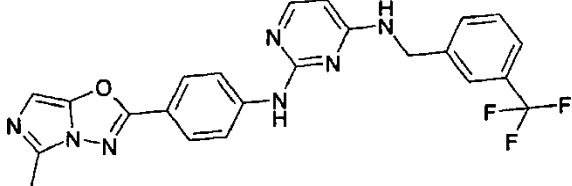
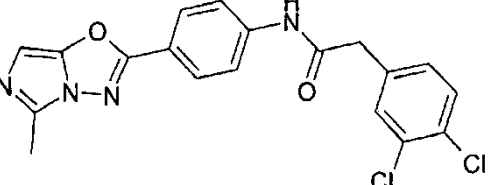
N.º de ej.	Estructura
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

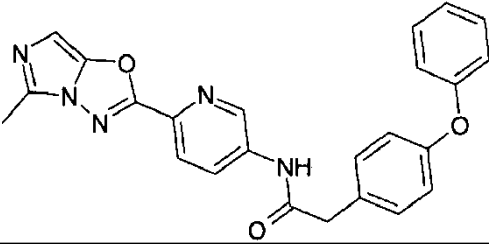
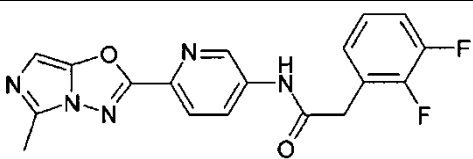
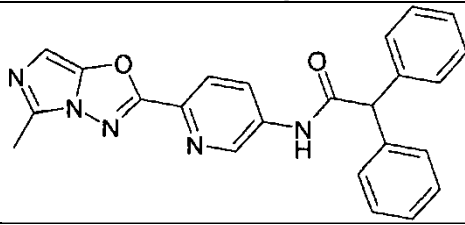
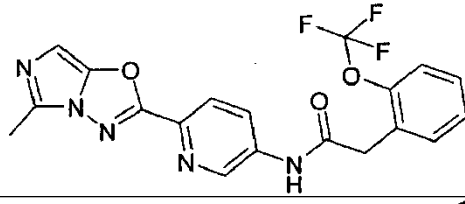
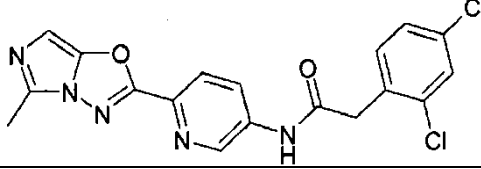
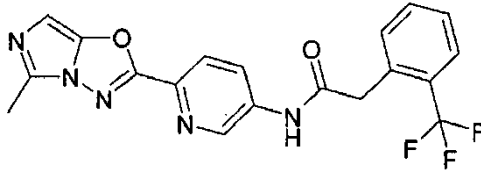
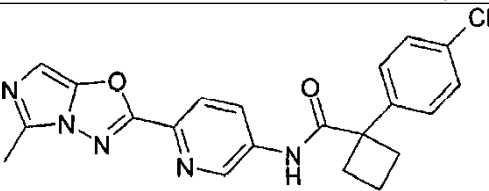
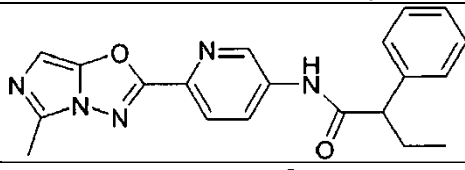
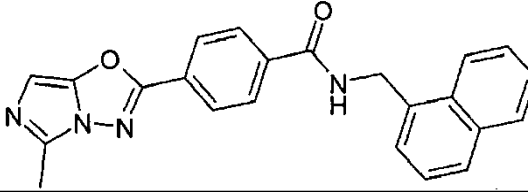
N.º de ej.	Estructura
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

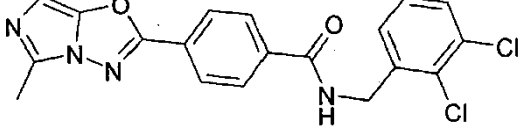
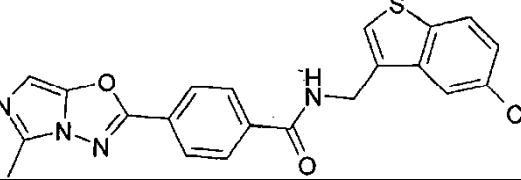
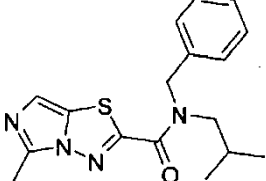
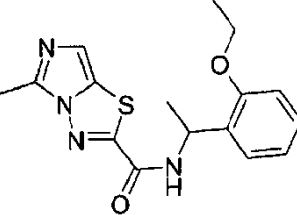
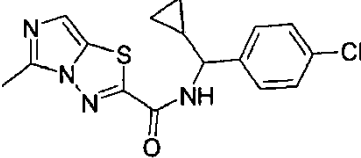
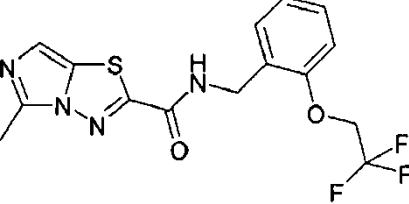
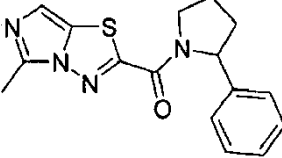
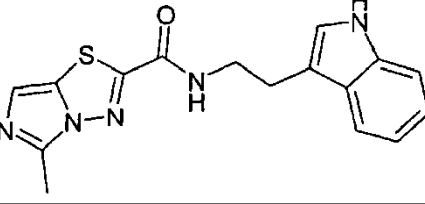
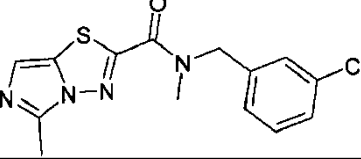
N.º de ej.	Estructura
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

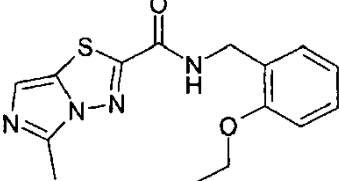
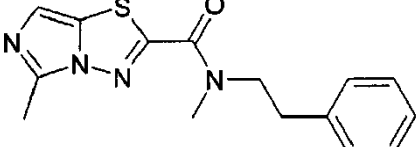
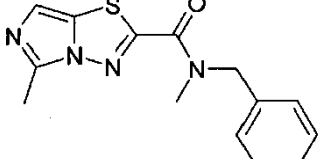
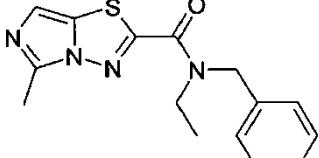
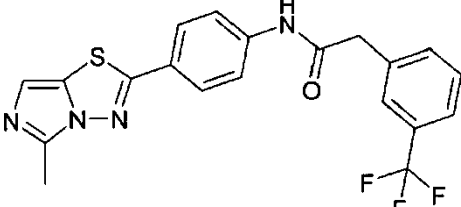
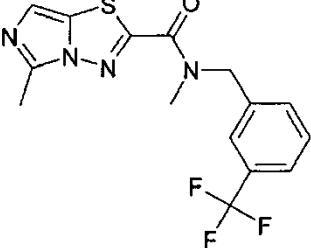
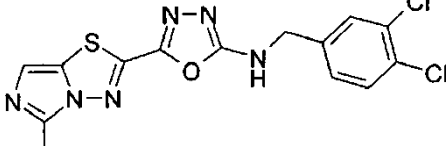
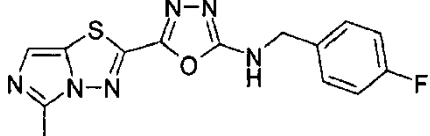
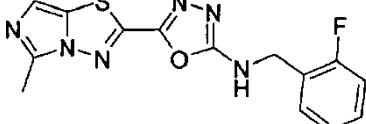


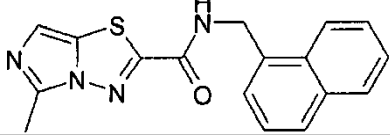
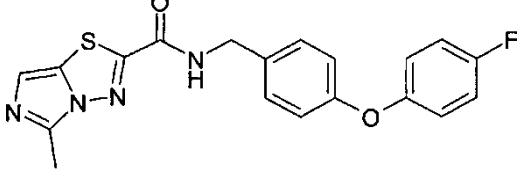
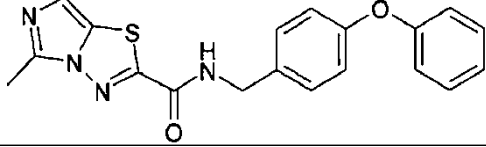
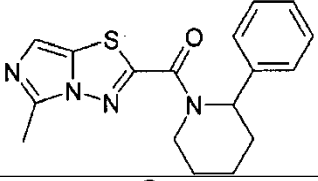
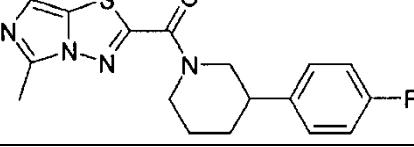
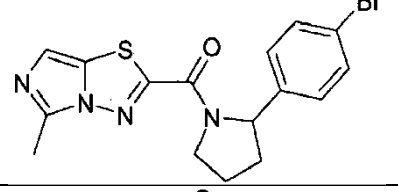
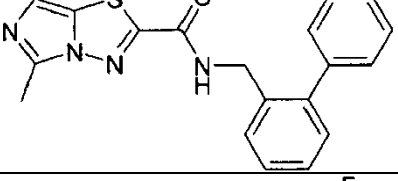
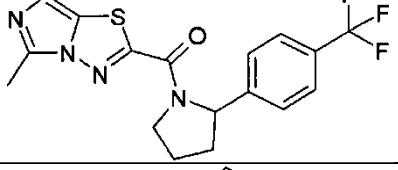
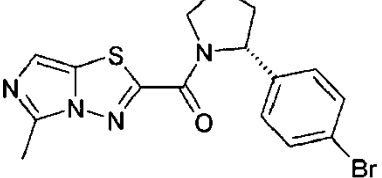
N.º de ej.	Estructura
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

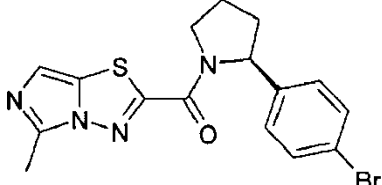
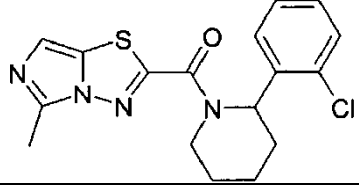
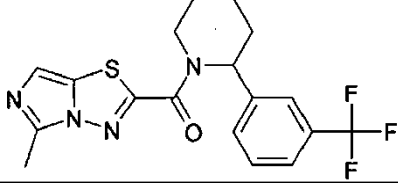
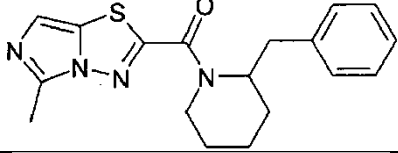
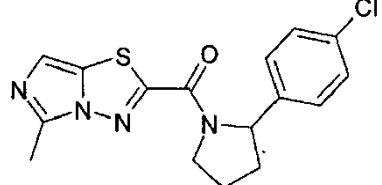
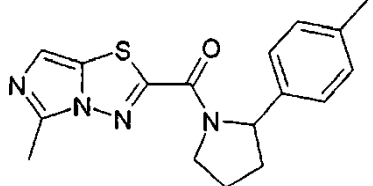
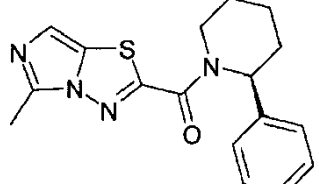
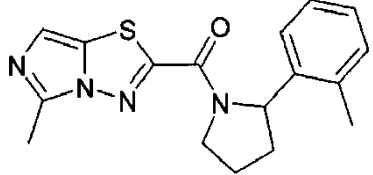
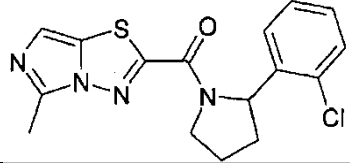
N.º de ej.	Estructura
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

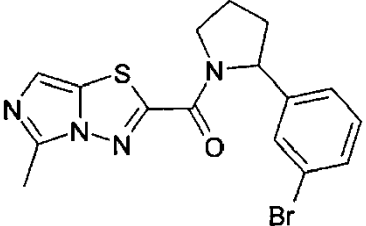
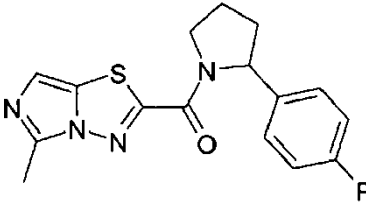
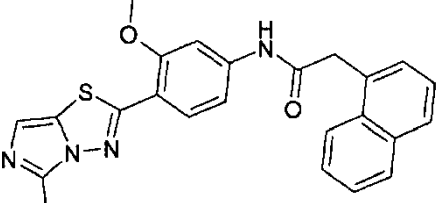
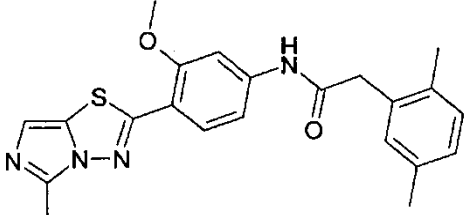
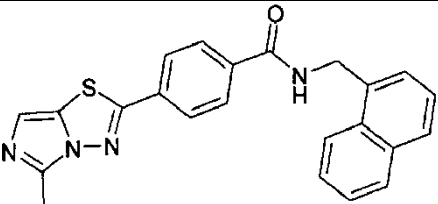
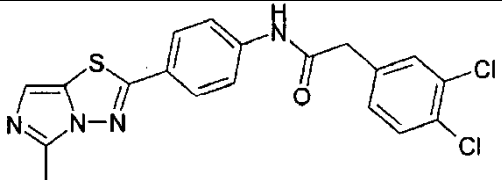
N.º de ej.	Estructura
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

N.º de ej.	Estructura
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

N.º de ej.	Estructura
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

N.º de ej.	Estructura
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

N.º de ej.	Estructura
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

N.º de ej.	Estructura
123	
124	
125	
126	
127	
128	

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, y solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, para su uso como medicamento.

5 6. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas.

7. Compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, angiopatía amiloide cerebral y/o síndrome de Down.

8. Kit que consiste en envases independientes de:

10 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1-4 y/o solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y



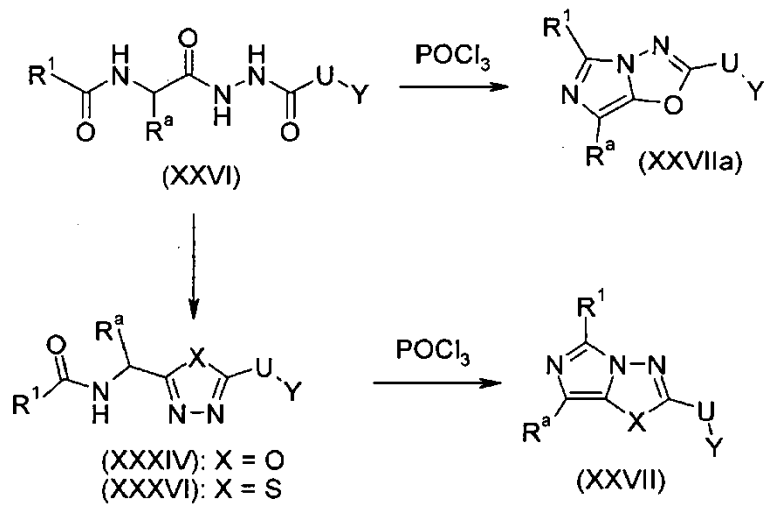
(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

9. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que contiene adicionalmente al menos un medicamento adicional usado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos inmunitarios.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que contiene adicionalmente al menos un agente inmunomodulador adicional.

12. Procedimiento para producir compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 4, que comprende formar un sistema de anillos condensado de la siguiente manera:



10

en la que Y es un halógeno o -NHCOOCH<sub>2</sub>Ph.