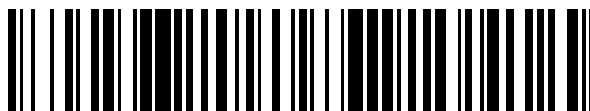


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 398**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2010 PCT/EP2010/057893**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10142628**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2010 E 10724789 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2440554**

54 Título: **Derivados de pirazol oxadiazol como agonistas de S1P1**

30 Prioridad:

08.06.2009 EP 09162206

19.06.2009 US 218477 P

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

20.10.2017

73 Titular/es:

MERCK SERONO S.A. (100.0%)

Centre Industriel

1267 Coinsins, CH

72 Inventor/es:

QUATTROPANI, ANNA;

BAKER-GLENN, CHARLES;

BLACKABY, WESLEY y

KNIGHT, CHRIS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 638 398 T3

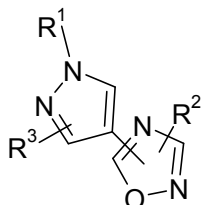
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 pirazol oxadiazol como agonistas de S1P1

5 La presente invención se refiere a derivados de pirazol oxadiazol, su uso como medicamento y su uso para el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

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

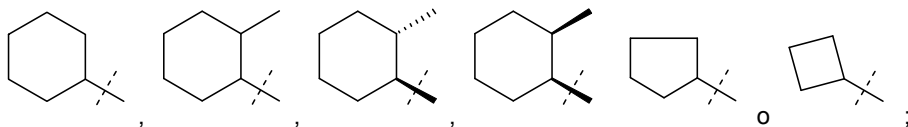


10

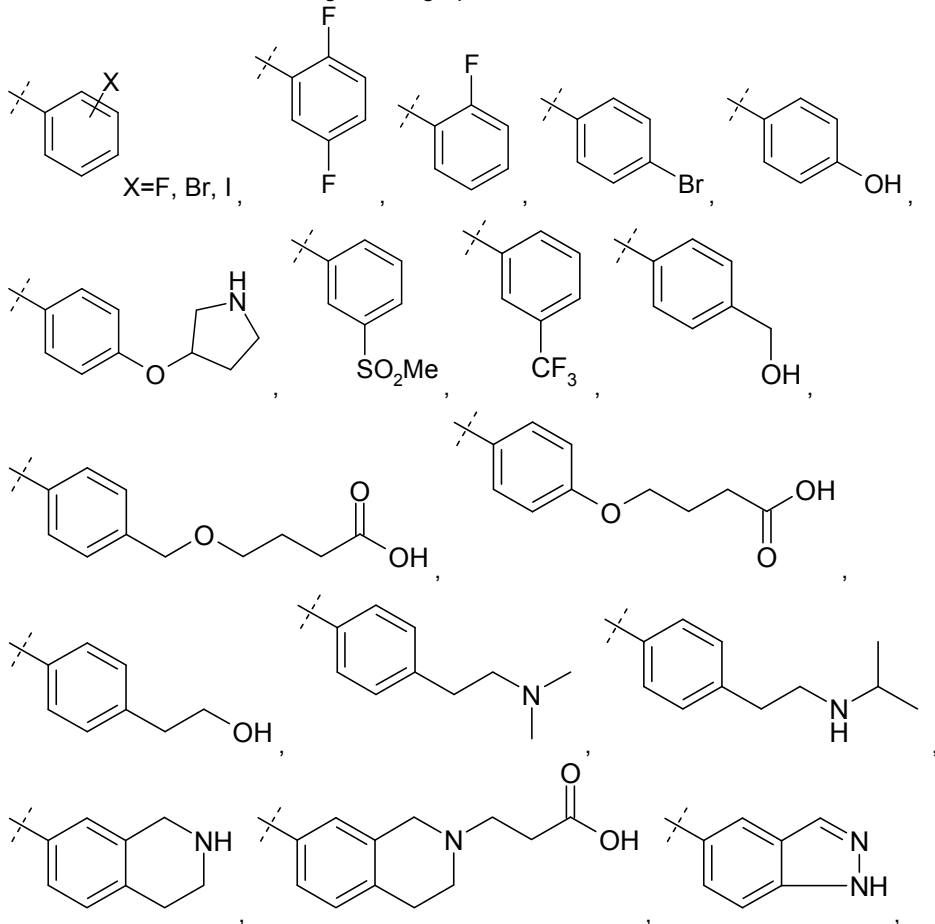
(I)

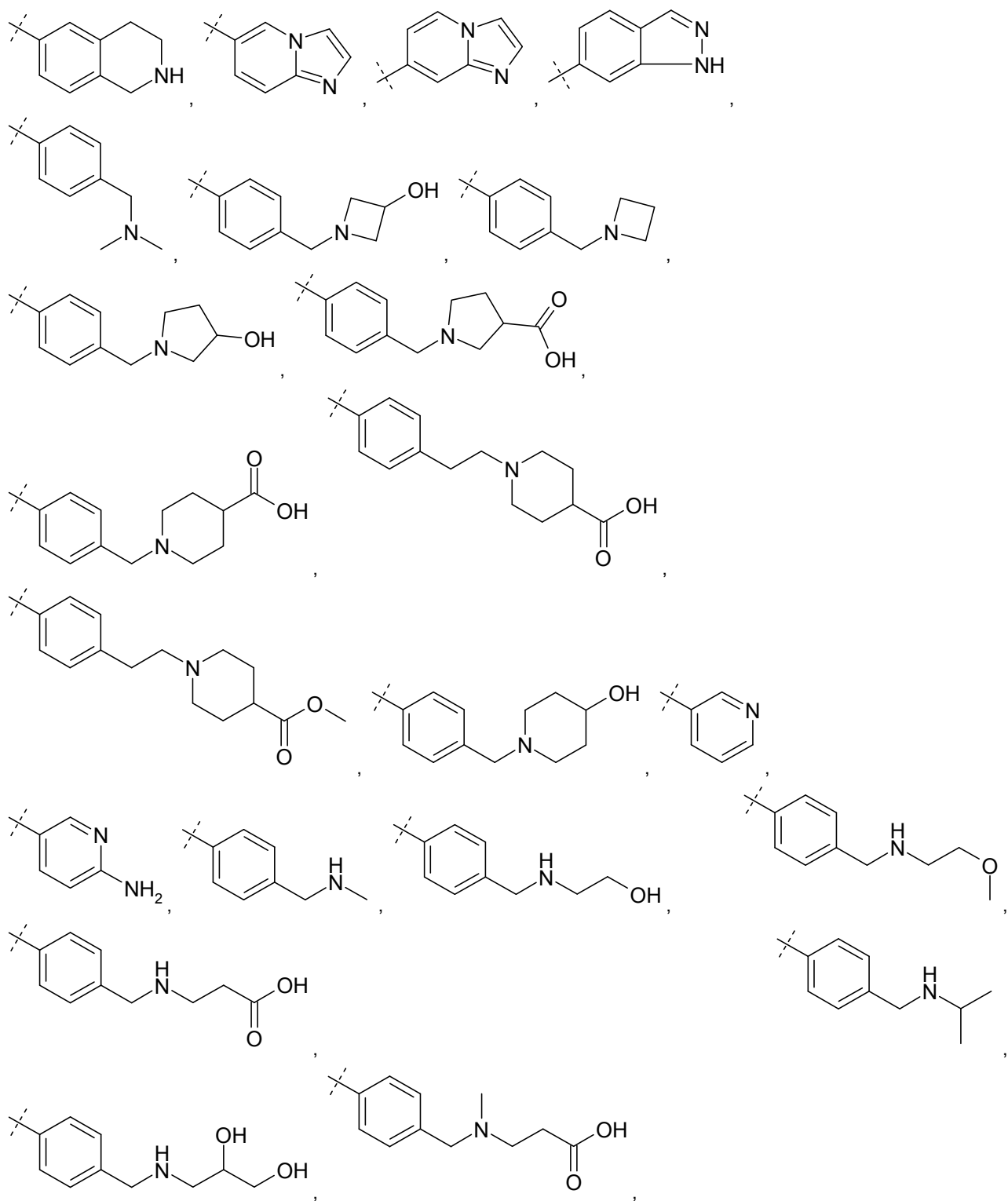
donde

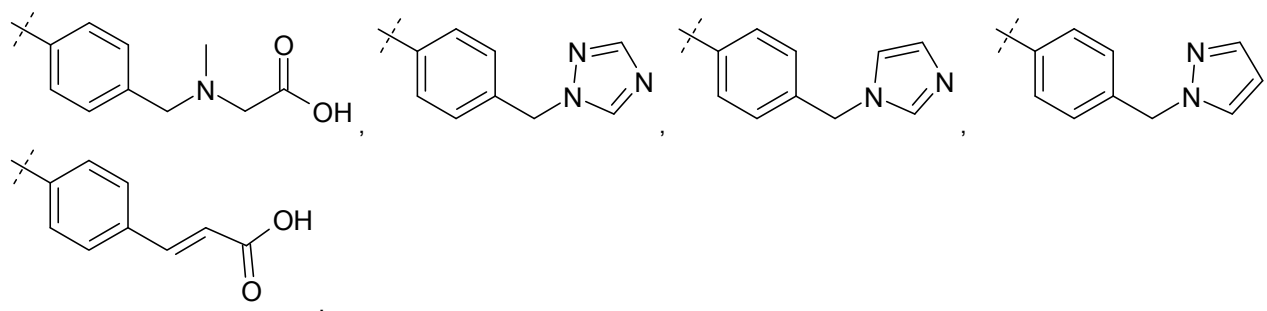
15 R¹ se selecciona entre los siguientes grupos:



R² se selecciona entre los siguientes grupos:







R^3 indica Ar^2 , Het^1 , Cic o A;

5

A es un alquilo ramificado o lineal que tiene de 2 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente 1 a 7 átomos de H están sustituidos por Hal, OR^4 , CN, CO_2R^4 , CF_3 , cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo, Ar^2 o $N(R^4)_2$ y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR^4 , $-CO-$, NR^4CO_2- , $-CO_2-$, $-NR^4CONR^4-$, $CH=CH-$, $-C\equiv C-$, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos que tiene de 3-7 átomos de C del anillo, o indica Het^1 ;

10

Z es un alquilo ramificado o lineal que tiene de 2 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OR^4 , CN, CO_2R^4 , CF_3 , cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo, Ar^2 , $N(R^4)_2$ y/o donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH_2 están sustituidos por O, NR^4 , S, $-CO-$, NR^4CO_2- , $-NR^4CONR^4-$, $CH=CH-$, $-C\equiv C-$, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos que tiene de 3-7 átomos de C del anillo;

15

Hal es F, Cl, Br o I;

20

Ar^2 indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por sustituyentes seleccionados entre Z, F, Br, I, $-OR^4$, $-(CH_2)OR^4$, $-(CH_2)N(R^4)_2$, perfluoroalcoxi, $-SO_2R^4$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO(NR^4)_2$, $(NR^4)COR^4$, $-CO_2R^4$, $-COR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-SO_2$ -alquilo(C_1-C_6), NR^4SO_2 -alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_nHet^1$, $-OHet^1$, o Ar^2 indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que pueden estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por CF_3 ;

25

Het^1 indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o un anillo heterocíclico saturado o insaturado bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N y/u O que pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por sustituyentes seleccionados entre A, Hal, $-OR^4$, $-(CH_2)OR^4$, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, $-SO_2(R^4)_2$, CN, NO_2 , $-N(R^4)_2$, $-CO(NR^4)_2$, $(NR^4)COR^4$, $-CO_2R^4$, $-COR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-SO_2$ -alquilo, NR^4SO_2 -alquilo, NR^4SO_2 -alquilo o alquilo(C_1-C_6);

30

Cic indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono que pueden estar sustituidos por Hal, A, alquilo(C_1-C_6), $-[C(R^4)_2]_n$ -cicloalquilo, OR^4 , CF_3 , OCF_3 , $N(R^4)_2$, $NR^4CON(R^4)_2$, NO_2 , CN, $-[C(R^4)_2]_n$ - $COOR^4$, $-[C(R^4)_2]_n$ - $CON(R^4)_2$, NR^4COA , NR^4SO_2A , COR^4 , CO_2R^4 , $SO_2N(R^4)_2$, SOA y/o SO_2A ;

35

R^4 es H, A, Cic o alquilo(C_1-C_6), preferiblemente H o alquilo(C_1-C_6);

n es 1, 2, 3 o 4

40

y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones como un medicamento, especialmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

45

Los compuestos de fórmula (I) y formulas relacionadas se unen preferiblemente a receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P). S1P es un metabolito esfingolípido bioactivo secretado por las células hematopoyéticas y almacenado y liberado por plaquetas activadas. Actúa como agonista de una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se han identificado cinco receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅, conocidos también como genes de diferenciación endotelial, que son Edg1, Edg5, Edg3, Edg6 y Edg8, respectivamente) que presentan una amplia distribución celular y tisular y que están bien conservados en humanos y en especies de roedores.

50

S1P participa en diversas funciones celulares, como la supervivencia, la proliferación y las respuestas inmunológicas. Los compuestos de la presente invención actúan preferiblemente como agonistas del receptor S1P₁/Edg1 y, por consiguiente, tienen actividades inmunodepresoras a través de la modulación del tráfico de leucocitos, secuestro de linfocitos en tejidos linfoides secundarios e interferencia con las interacciones célula-célula necesarias para conseguir

55

una respuesta inmunitaria eficaz. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a métodos de tratamiento o prevención.

FTY720 o fingolimod, un agonista no selectivo de S1P₁, ejerce una actividad inmunodepresora y muestra efectos terapéuticos en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante. Ya se han publicado numerosos artículos sobre este compuesto: Cyster JG Annu Rev Immunol 23:127-59, 2005, Rosen H Nat Rev Immunol 5:560-570, 2005, Rosen H Trends Immunol 28:102-107, 2007, Yopp AC Clin Transplant 20:788-795, 2006, Kappos L N Engl J Med 355:1124-1140, 2006, Massberg S N Engl J Med 355:1088-1089, 2006.

Las solicitudes de patente WO 2006/131336 y WO 2004/091502 describen otros compuestos activos contra enfermedades inmunológicas y artritis reumatoide. El documento WO 2008/076356 describe compuestos oxadiazol similares como agonistas de S1P₁ eficaces.

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

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de S1P₁.

De este modo, la presente invención comprende preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor S1P₁/Edg1, especialmente los que tienen mayor selectividad por este receptor que por S1P₃/Edg3. Un agonista selectivo del receptor S1P₁/Edg1 tiene ventajas sobre las actuales terapias y amplía el rango terapéutico de los secuestradores de linfocitos, permitiendo una mejor tolerabilidad con dosis superiores y mejorando, por tanto, la eficacia.

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

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un kit o conjunto que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), preferiblemente en combinación con agentes inmunomoduladores. Alternativamente, el kit consta de envases independientes de:

- a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y
- b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

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

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

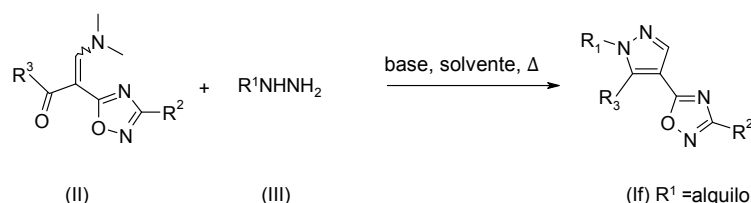
ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), μ M (micromolar), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno,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

Dependiendo de la naturaleza de R^1 , R^2 y R^3 , se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. En el proceso ilustrado en los esquemas siguientes, R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente en la descripción. En general, los derivados pirazol según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles. Si dichas materias primas no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos a continuación en los ejemplos de este documento se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas.

También son objeto de la invención los procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde R^1 , R^2 y R^3 se definen como anteriormente, y como se describe en los esquemas 1 a 12.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (If), donde R^1 es alquilo y fórmulas relacionadas, pertenecientes a la fórmula (I), a partir de compuestos de fórmula (II) como se describe en el esquema 1. Típicamente, se pueden preparar compuestos de fórmula (If) mediante el tratamiento de amidas vinílogas de fórmula (II) con una hidrazina (III), o una sal de una hidrazina, en presencia de una base, preferiblemente carbonato sódico, en un solvente adecuado o mezcla de solventes, preferiblemente una mezcla de etanol y agua, a una temperatura que se eleva de TA a aproximadamente 90 °C, típicamente 80 °C, durante unas horas, por ejemplo de una hora a dieciocho horas.

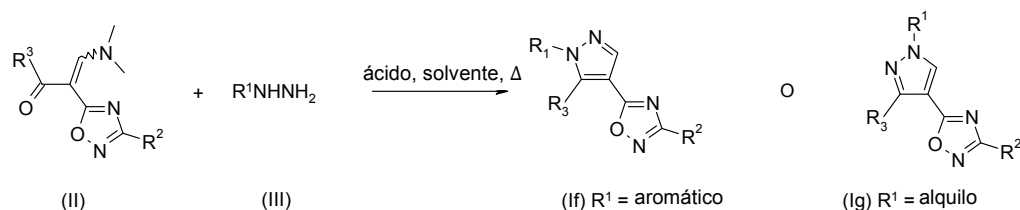
Esquema 1



Alternativamente, se pueden preparar compuestos de fórmula (If), donde R^1 es aromático o de fórmula (Ig) donde R^1 es alquilo y fórmulas relacionadas, pertenecientes a la fórmula (I), a partir de compuestos de fórmula (II) como se describe en el esquema 2.

Típicamente, el tratamiento de amidas vinílogas de fórmula (II) con una hidrazina (III), o una sal de una hidrazina, donde R^1 es aromático, en presencia de un ácido, preferiblemente ácido acético, en un solvente adecuado o mezcla de solventes, preferiblemente etanol, a una temperatura que se eleva de TA a aproximadamente 90 °C, típicamente 80 °C, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a dieciocho horas, producirá preferiblemente compuestos de fórmula (If). Asimismo, el tratamiento de amidas vinílogas de fórmula (II) con una hidrazina (III), o una sal de una hidrazina, donde R^1 es alquilo, bajo estas mismas condiciones de reacción, producirá preferiblemente compuestos de fórmula (Ig).

Esquema 2



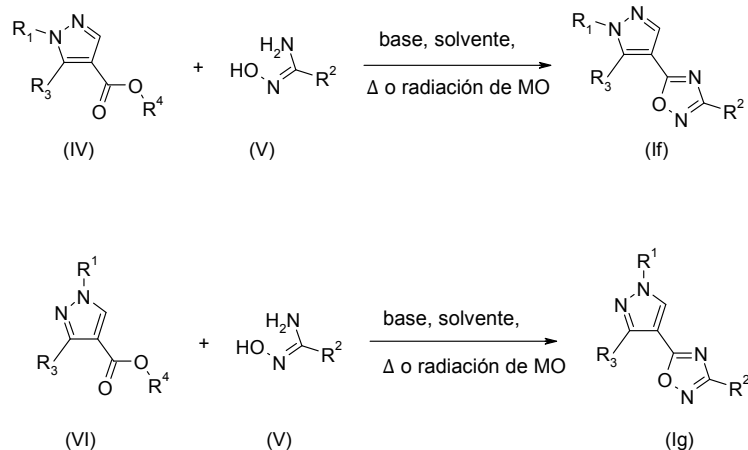
Los compuestos de fórmula (III), donde R^1 es como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, la aminación reductora de un aldehído de una cetona con carbazato de terc-butilo, usando NaBH_3CN o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como agentes reductores, seguido por la escisión ácida del grupo protector Boc produciría la sal de hidrazina de fórmula (III).

El método para preparar la hidrazina o una sal de hidrazina de fórmula (III), seleccionada a continuación: tetrahidro-2H-piran-4-ilhidrazina, trifluoroacetato (2-metilciclohexil)hidrazina, clorhidrato se describe más en particular en los ejemplos.

Alternativamente, los ésteres de fórmula (IV) y fórmula (VI), donde R^1 , R^3 y R^4 son como se define anteriormente en la descripción, se pueden transformar directamente en compuestos de fórmula (If), fórmula (Ig) y fórmulas relacionadas mediante termólisis a una temperatura que se eleva de TA a aproximadamente 180 °C, típicamente 180 °C, usando posiblemente un reactor microondas, durante un tiempo que comprende entre aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas, preferiblemente durante 30 min en un microondas, en un solvente adecuado como ACN,

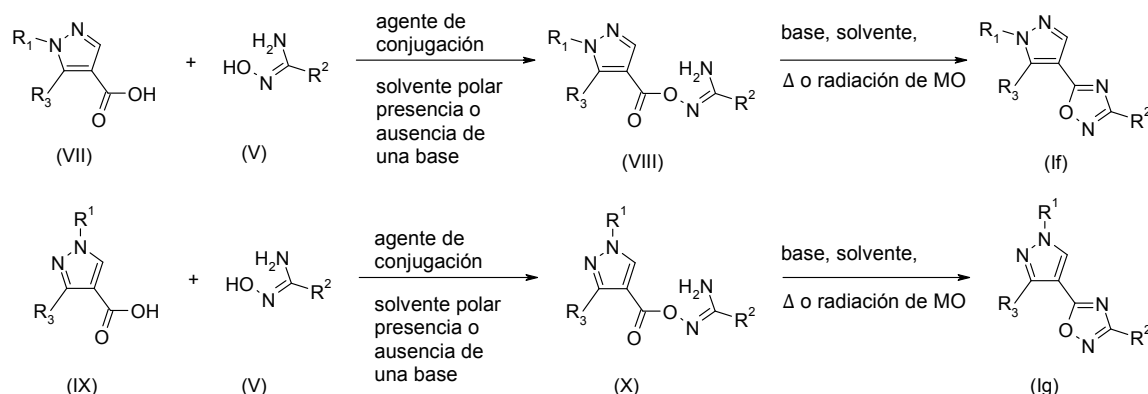
THF, tolueno, piridina, DMF o una mezcla de dos solventes como tolueno/DMF o tolueno/ACN, en presencia de una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, K_2CO_3 o NaH (esquema 3).

Esquema 3



Alternativamente, los compuestos de fórmula (If), fórmula (Ig) y fórmulas relacionadas se pueden obtener en un protocolo de dos etapas como se describe en el esquema 4.

Esquema 4

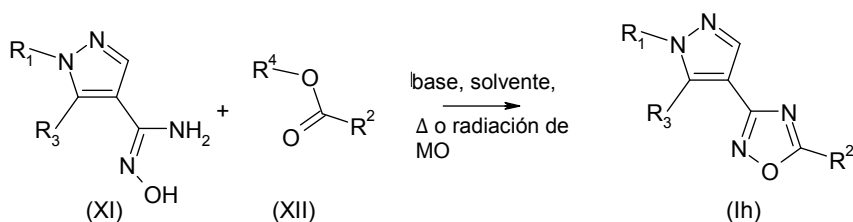


La primera etapa consiste en la conjugación de una amidoxima de fórmula (V) con un ácido carboxílico de fórmula (VII) o fórmula (IX), donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente. Los protocolos generales para dicha conjugación se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar amidoximas O-sustituidas (VIII) o (X). Pueden usarse agentes de conjugación convencionales, como por ejemplo, pero sin limitaciones, EDC, HATU, TBTU, o agentes de condensación, en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DCM, ACN, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

La segunda etapa consiste en la ciclación y deshidratación de las amidoximas O-sustituidas (VIII) o (X) para formar derivados de pirazol oxadiazol de fórmula (If), fórmula (Ig) y fórmulas relacionadas. A continuación, en los ejemplos se proporcionan los protocolos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar oxadiazoles, como termólisis a una temperatura que se eleva de TA a aproximadamente 150 °C, típicamente a 150 °C, usando posiblemente un reactor microondas, durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 24 horas, preferiblemente durante 30 min, en un solvente adecuado como ACN, THF, piridina, DMF o una mezcla de dos solventes como piridina/ACN, en presencia o ausencia de una base como DIEA, TEA o fluoruro de tetrabutilamonio.

Los compuestos de fórmula (Ih), los cuales pertenecen a la fórmula (I), pueden prepararse a partir de amidoximas de fórmula (XI) mediante termólisis a una temperatura que se eleva de TA a aproximadamente 180 °C, típicamente 180 °C, usando posiblemente un reactor microondas, durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 24 horas, preferiblemente durante 2 horas en un microondas, en un solvente adecuado como ACN, THF, tolueno, piridina, DMF o una mezcla de dos solventes como tolueno/DMF o tolueno/ACN, en presencia de una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, K_2CO_3 o NaH (esquema 5).

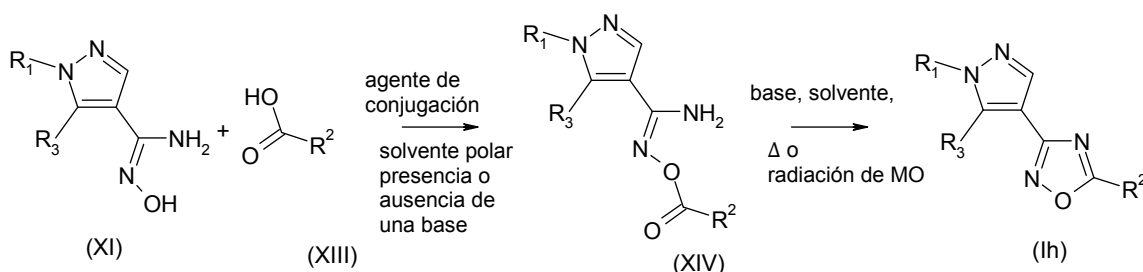
Esquema 5



Los compuestos de fórmula (XII), donde R^2 y R^4 son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (Ih) y fórmulas relacionadas se pueden obtener en un protocolo de dos etapas como se describe en el esquema 6.

Esquema 6



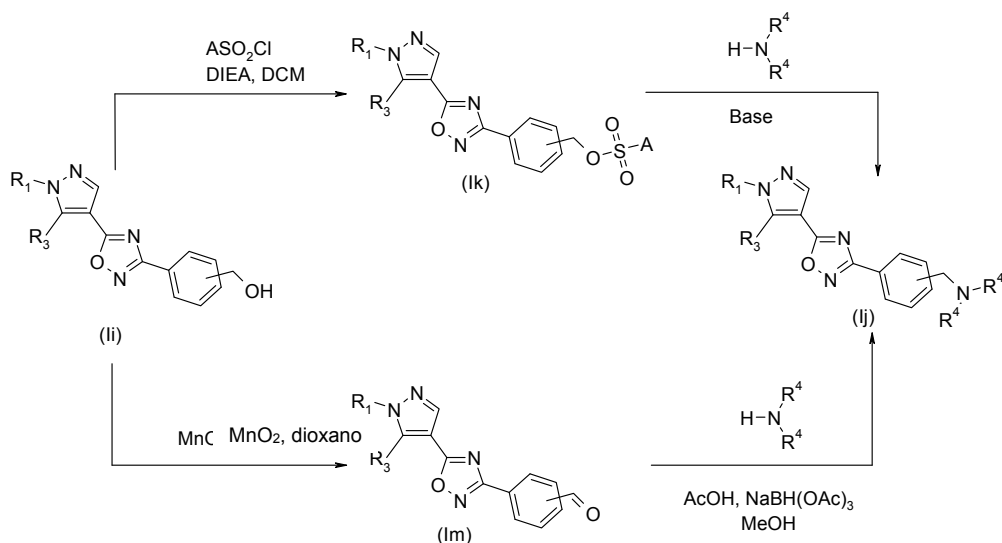
La primera etapa consiste en la conjugación de una amidoxima de fórmula (XI) con un ácido carboxílico de fórmula (XIII), donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente. Los protocolos generales para dicha conjugación se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar amidoximas O-sustituidas (XIV). Pueden usarse agentes de conjugación convencionales, como por ejemplo, pero sin limitaciones, EDC, HATU, TBTU, en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DCM, ACN, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

La segunda etapa consiste en la ciclación y deshidratación de las amidoximas O-sustituidas (XIV) para formar derivados de pirazol oxadiazol de fórmula (Ih) y fórmulas relacionadas. A continuación, en los ejemplos se proporcionan los protocolos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar oxadiazol, como termólisis a una temperatura que se eleva de TA a 150 °C, típicamente a 150 °C, usando posiblemente un reactor microondas, durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 24 horas, preferiblemente durante 30 min, en un solvente adecuado como ACN, THF, piridina, DMF o una mezcla de dos solventes como piridina/ACN, en presencia o ausencia de una base como DIEA, TEA o fluoruro de tetrabutilamonio.

Los compuestos de fórmula (XIII), donde R^2 es como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia.

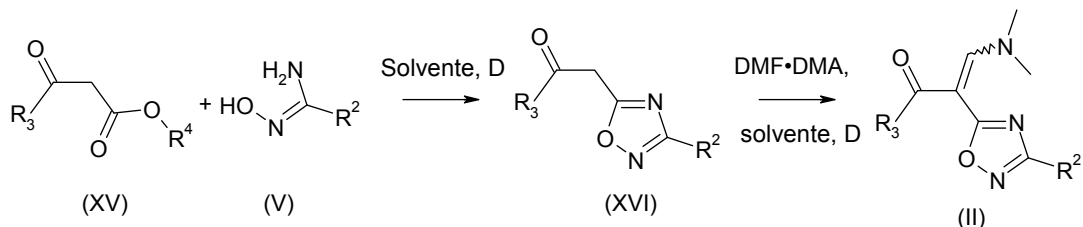
Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente, se pueden convertir a compuestos alternativos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidos por una persona experta en la materia. Típicamente, cuando R^2 es un alcohol bencilo, el compuesto de fórmula (Ii) se puede modificar adicionalmente en compuestos de fórmula (Ij), como se ilustra en el esquema 7. Los compuestos de fórmula (Ii) se pueden transformar primero en los correspondientes grupos mesilo o tosilo (Ik), lo cuales pueden después reaccionar con una amina $HN(R^4)_2$, obteniéndose compuestos de fórmula (Ij) donde R^1 , R^3 y R^4 son como se define anteriormente (esquema 7). El alcohol (Ii) se puede oxidar en el aldehído (Im) correspondiente usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, las condiciones de oxidación de Swern, o el uso de MnO_2 como agente oxidante, como se ilustra en el esquema 7. A continuación, una aminación reductora de los compuestos de fórmula (Im) con una amina $HN(R^4)_2$ adecuada, permitiría obtener compuestos de fórmula (Ij), donde R^1 , R^3 y R^4 son como se define anteriormente.

Esquema 7



Los compuestos de fórmula (II), donde R^2 y R^3 son como se define anteriormente, se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia. La primera etapa consiste en la transformación del éster (XV) en el compuesto de estructura (XVI) y fórmulas relacionadas mediante la reacción con el compuesto (V) donde R^2 es como se define anteriormente, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 180 °C, usando posiblemente un reactor microondas, durante un tiempo de entre 15 minutos y 24 horas, es un solvente adecuado, como tolueno (esquema 8). La segunda etapa consiste en el tratamiento de la cetona (XVI) con DMF•DMA y PPTS en un solvente adecuado, como tolueno, para formar amidas vinílogas de fórmula (II) y fórmulas relacionadas.

Esquema 8



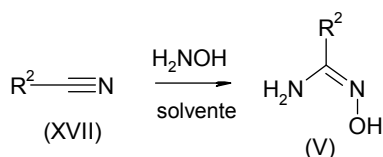
El método para preparar cetona de fórmula (XVI) seleccionada a continuación:

- 2-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-feniletanona
- 2-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piridin-4-iletanona
- 2-[3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piridin-4-iletanona
- 1-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metoxiacetona
- 1-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butan-2-ona
- 2-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (V), donde R^2 es como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar según el esquema 9 mediante la adición de hidroxilamina a una solución del correspondiente benzonitrilo sustituido de fórmula (XVII) en un solvente o en una mezcla de solventes, como EtOH y agua, a una temperatura que se eleva de 20 °C a 80 °C, preferiblemente a 74 °C, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 9



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

N'-hidroxi-3-(metilsulfonyl)bencenocarboximidamida

N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencenocarboximidamida

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

N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboximidamida

N'-hidroxi-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)bencenocarboximidamida

N'-hidroxi-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)bencenocarboximidamida

N',3-dihidroxibencenocarboximidamida

10 N'-hidroxi-4-(2-hidroxietil)bencenocarboximidamida

6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (XVII), donde R^2 es como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia.

15

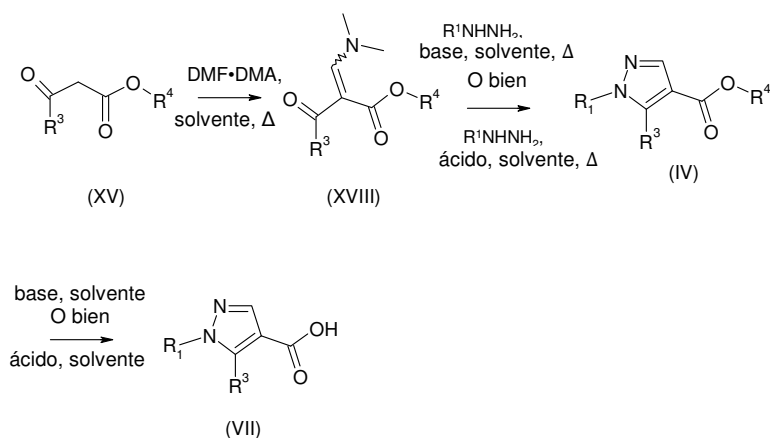
Los compuestos de fórmula (IV), donde R^1 , R^3 y R^4 son como se define anteriormente, se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar según el esquema 10. La primera etapa consiste en el tratamiento de la cetona (XV) con DMF•DMA y PPTS en un solvente adecuado, como tolueno, para formar amidas vinílogas de fórmula (XVIII) y fórmulas relacionadas. La segunda etapa consiste en el tratamiento de la amida viníloga de fórmula (XVIII) con una hidrazina, o una sal de una hidrazina, bien en presencia de una base, donde R^1 es alquilo y fórmulas relacionadas, preferiblemente carbonato sódico, en un solvente adecuado o mezcla de solventes, preferiblemente una mezcla de etanol y agua, a una temperatura que se eleva de TA a 90 °C, típicamente 80 °C, durante unas horas, por ejemplo, de una a dieciocho horas, o bien en presencia de un ácido, donde R^1 es un ácido aromático, preferiblemente acético, en un solvente adecuado o mezcla de solventes, preferiblemente etanol, a una temperatura que se eleva de TA a 90 °C, típicamente a 80 °C, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a dieciocho horas.

20

25

Esquema 10

30



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

1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

35 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

1-isobutil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

1-(2-metilciclohexil)-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

1-isobutil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

40 1-ciclohexil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

1-ciclohexil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

45 1-(2-feniletal)-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

1-(ciclopropilmetil)-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

1-(2,2-dimetilpropil)-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

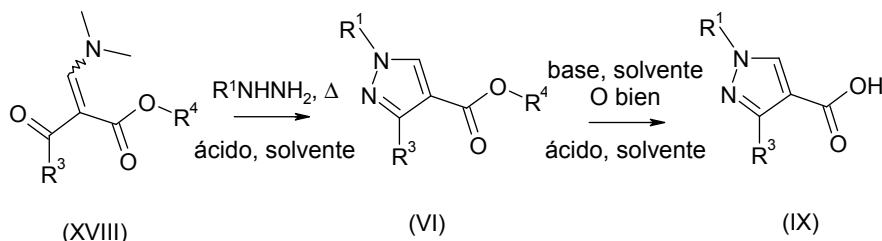
se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden además transformar en compuestos de fórmula (VII) usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, los compuestos de fórmula (VII), donde R^1 y R^3 son como se define anteriormente, pueden prepararse mediante hidrólisis del éster de fórmula (IV), donde R^4 es como se define anteriormente y más preferiblemente R^4 es un grupo metilo, etilo o terc-butilo, usando condiciones, como un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, o usando un ácido, por ejemplo HCl o TFA, en un solvente adecuado como dioxano, DCM, a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 10).

El método para preparar los compuestos de fórmula (VII) seleccionados a continuación:
 ácido 1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico
 ácido 1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxílico
 se describe más en particular en los ejemplos.

Alternativamente, cuando R^1 es alquilo y fórmulas relacionadas, se pueden preparar compuestos de fórmula (VI) a partir de la amida viníloga de fórmula (XVIII) con una hidrazina, o una sal de una hidrazina, en presencia de un ácido, preferiblemente ácido acético, en un solvente adecuado o mezcla de solventes, preferiblemente etanol, a una temperatura que se eleva de TA a 90 °C, típicamente 80 °C, durante unas horas, por ejemplo de una hora a dieciocho horas (esquema 11).

Esquema 11

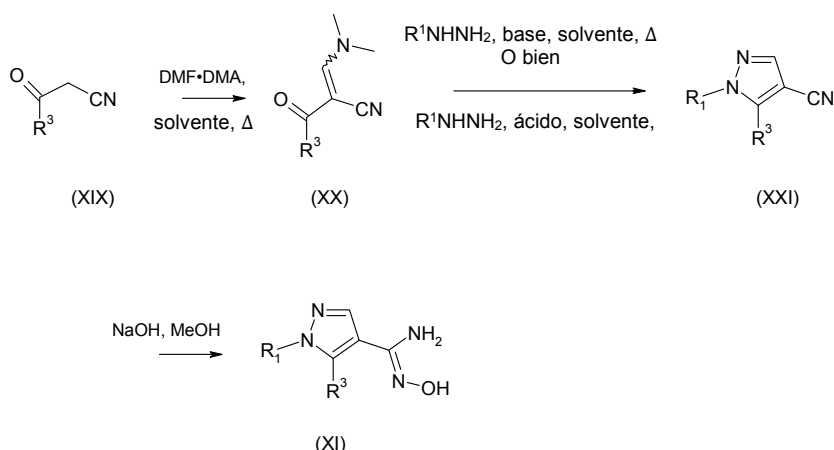


Los compuestos de fórmula (VI) se pueden además transformar en compuestos de fórmula (IX) usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, los compuestos de fórmula (IX), donde R^1 y R^3 son como se define anteriormente, pueden prepararse mediante hidrólisis del éster de fórmula (VI), donde R^4 es como se define anteriormente y más preferiblemente R^4 es un grupo metilo, etilo o terc-butilo, usando condiciones, como un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, o usando un ácido, por ejemplo HCl o TFA, en un solvente adecuado como dioxano, DCM, a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 11).

Los compuestos de fórmula (XV), donde R^3 y R^4 son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula (XI), donde R^1 y R^3 son como se define anteriormente, se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar según el esquema 12. La primera etapa consiste en el tratamiento de la cianocetona (XIX) con DMF-DMA y PPTS en un solvente adecuado, como tolueno, para formar amidas vinílogas de fórmula (XX) y fórmulas relacionadas. La segunda etapa consiste en el tratamiento de la amida viníloga de fórmula (XX) con una hidrazina, o una sal de una hidrazina, bien en presencia de una base, preferiblemente carbonato sódico, en un solvente adecuado o mezcla de solventes, preferiblemente una mezcla de etanol y agua, a una temperatura que se eleva de TA a 90 °C, típicamente 80 °C, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a dieciocho horas, o bien en presencia de un ácido, preferiblemente ácido acético, en un solvente adecuado o mezcla de solventes, preferiblemente etanol, a una temperatura que se eleva de TA a 90 °C, típicamente a 80 °C, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a dieciocho horas. El pirazol-4-carbonitrilo de fórmula (XXI) resultante se pueden transformar en la amidoxima de fórmula (XI) mediante la adición de hidroxilamina en un solvente o en una mezcla de solventes, como EtOH y agua, a una temperatura que se eleva de 20 °C a 80 °C, preferiblemente a 74 °C, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 12



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

1-ciclohexil-N'-hidroxi-5-fenil-1H-pirazol-4-carboximidamida se describe más en particular en los ejemplos.

5

Los compuestos de fórmula (XIX), donde R³ es como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia.

10

Si el conjunto anterior de métodos de síntesis generales no fuera aplicable para la obtención de compuestos de fórmula I, y fórmulas relacionadas, y/o productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), podrán usarse métodos de preparación adecuados conocidos por el experto en la materia.

15

Según un proceso general adicional, los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, tales como por ejemplo, pero no de forma exclusiva, las fórmulas (IV), (VI), (VII), (IX), (XII), (XIII), (XV), (XVI), (XVII), (XIX) y (XXI), donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente, puede convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, tales como por ejemplo, pero no de forma exclusiva, las fórmulas (IV), (VI), (VII), (IX), (XII), (XIII), (XV), (XVI), (XVII), (XIX) y (XXI), donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por el experto en la materia.

20

Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de un solvente apropiado o mediante evaporación de un solvente apropiado.

25

Las sales aniónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío.

30

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro ácido, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución del ácido libre puede tratarse con una base adecuada, pura o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío. En algunos casos, las sales pueden prepararse mezclando una solución del ácido con una solución del catión (etilhexanoato sódico, oleato de magnesio), empleando un solvente en el que precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse por otra parte mediante la concentración y adición de un no solvente.

35

Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

40

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

45

Dependiendo de la naturaleza de R¹, R² y R³, se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas.

En general, los derivados de pirazol oxadiazol según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles. Si dichas materias primas no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales. Los siguientes métodos y procedimientos

generales descritos a continuación en los ejemplos de este documento se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas.

En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; siendo, una vez más, apreciados estos factores por los expertos en la materia. Para obtener información sobre los métodos de protección y desprotección, véase 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 las condiciones usadas, los tiempos de reacción generalmente están entre unos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30 °C y 140 °C, normalmente entre -10 °C y 90 °C, en particular entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 70 °C.

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

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

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

El término «grupo protector de amino» se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son por otra parte cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular, de 1 a 8 átomos de carbono. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Incluye grupos acilos derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos y, en particular, grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y, especialmente, aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo y toliilo; ariloxialcanóilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (terc-butoxycarbonilo) y 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo, como CBZ («carbobenzoxi»), 4-metoxibenciloxycarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

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

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

reacción para la escisión está, de forma ventajosa, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C, preferiblemente entre 15 y 30 °C (temperatura ambiente).

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

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

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

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

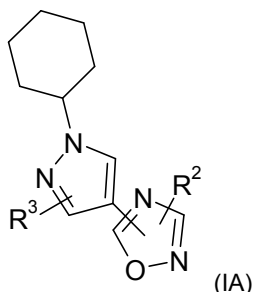
Los grupos amino libres pueden además acetilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, o hacerse reaccionar con CH₃-C(=NH)-OEt, de forma ventajosa en un solvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 °C y +30 °C.

A lo largo de la memoria descriptiva, el término grupo saliente indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente, como por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o un alquilsulfonilo con 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfonilo o trifluoro- [lacuna])

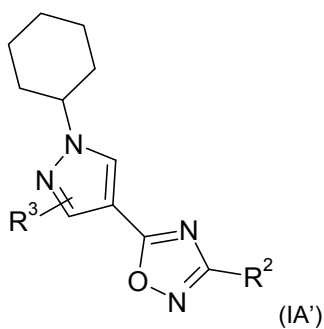
Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

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

En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IA)



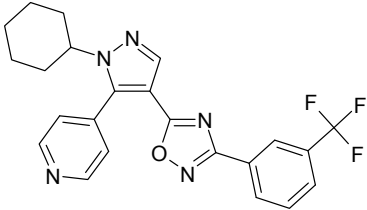
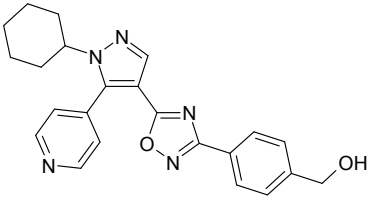
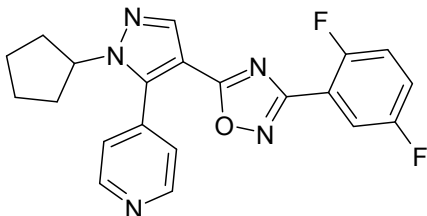
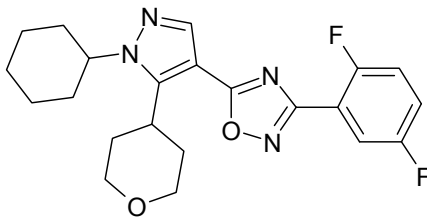
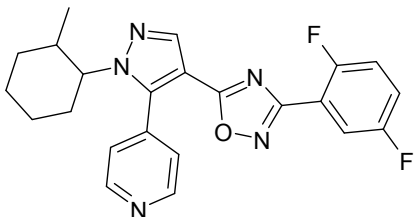
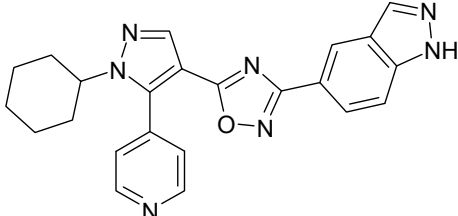
y más preferiblemente compuestos de fórmula (IA')

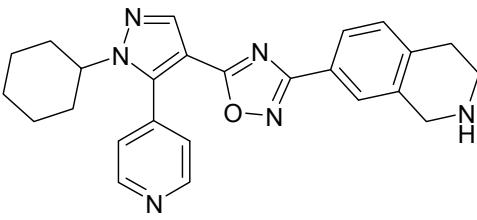
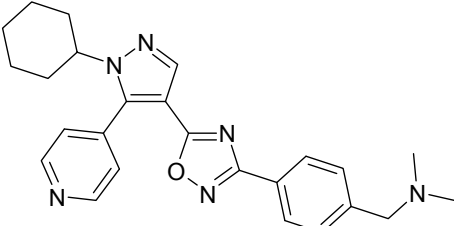
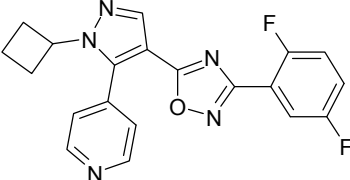
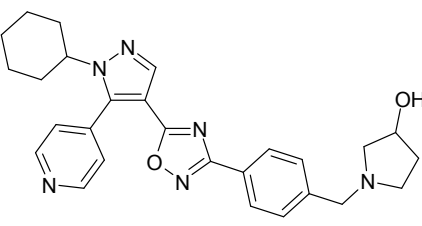
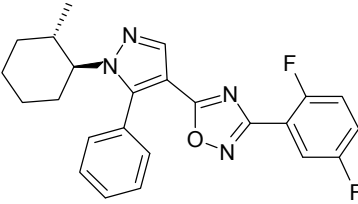
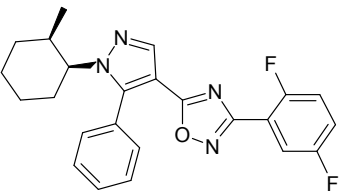


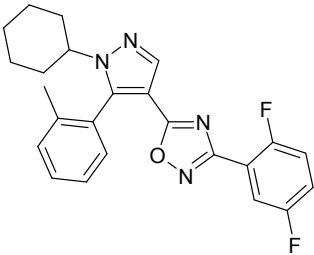
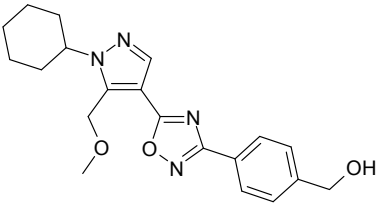
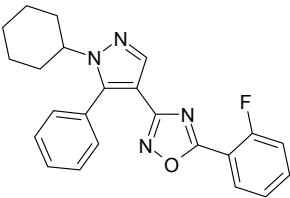
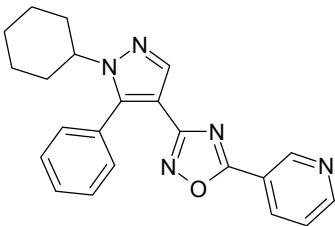
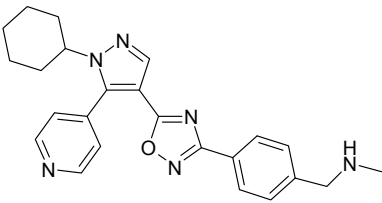
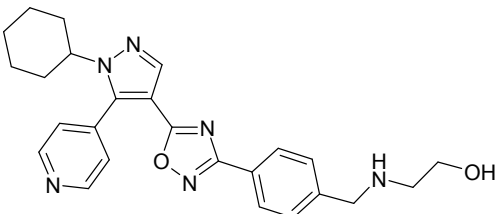
donde R^2 y R^3 son como se define anteriormente.

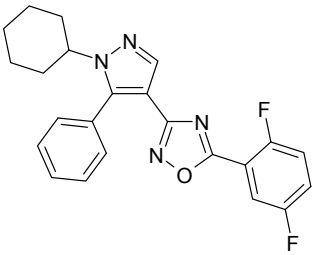
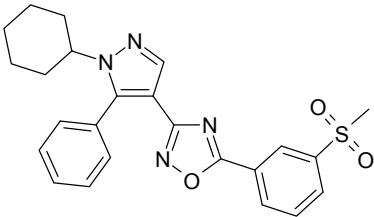
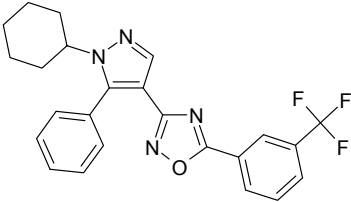
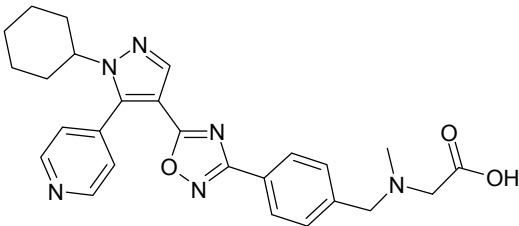
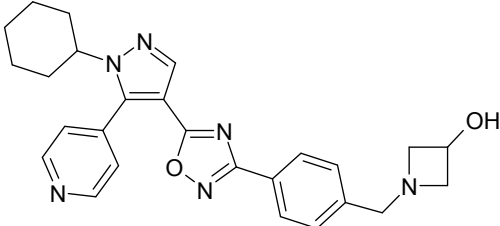
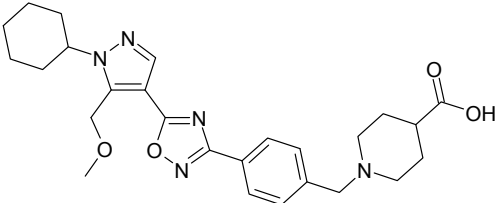
5 Los compuestos más preferidos se seleccionan entre los siguientes grupos:

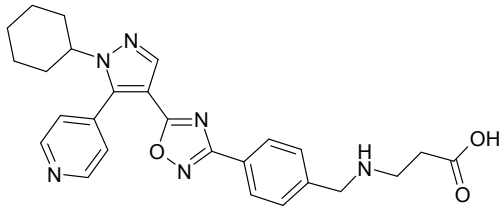
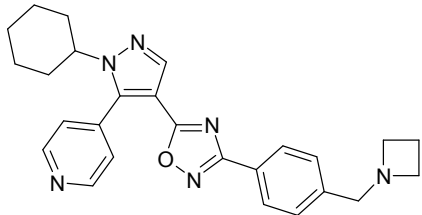
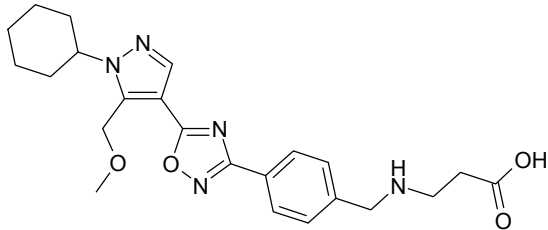
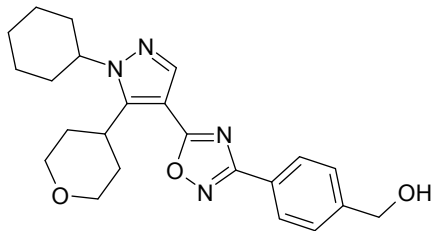
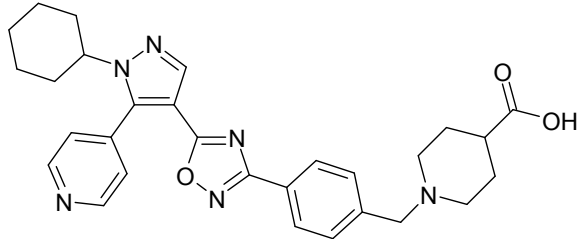
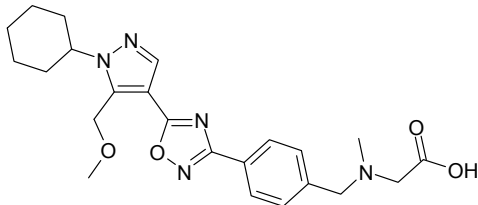
N.º de ejemplo	Fórmula
11	
23	
26	
27	

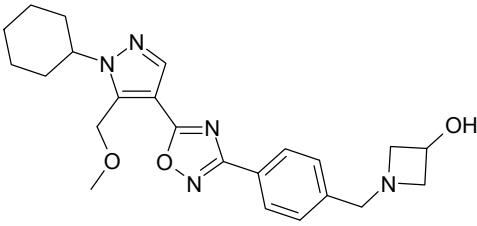
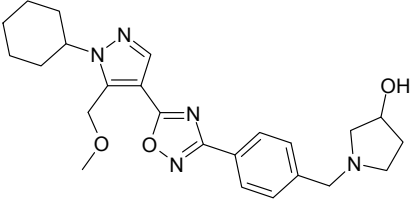
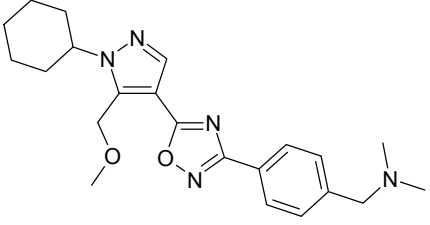
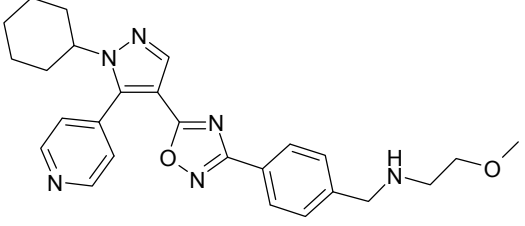
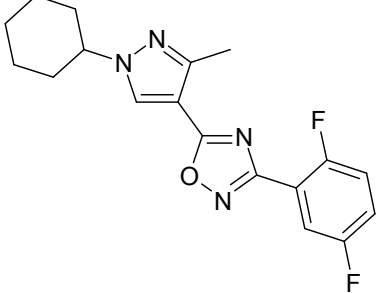
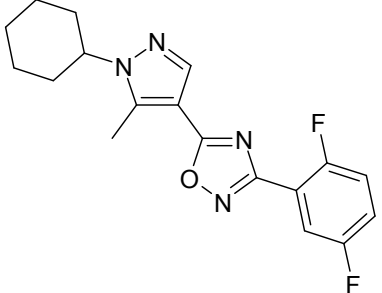
28	
29	
30	
31	
34	
38	

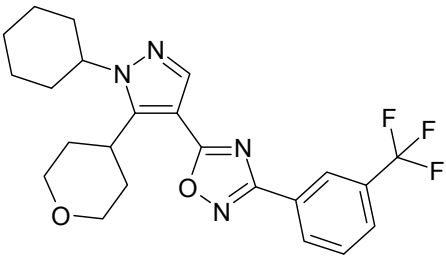
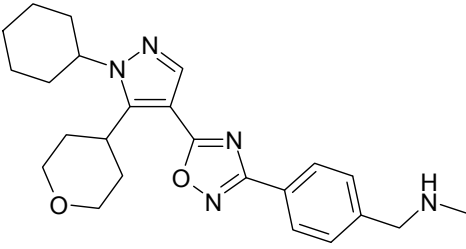
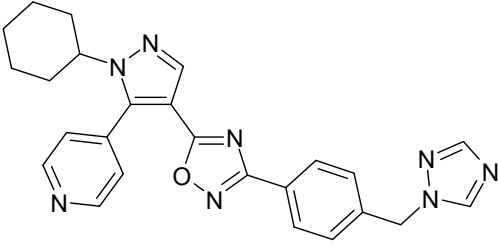
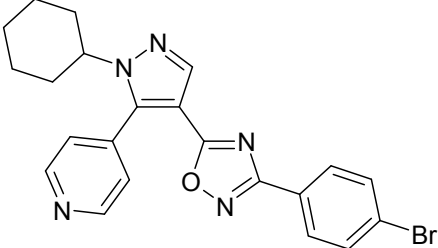
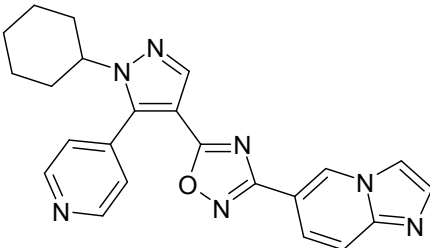
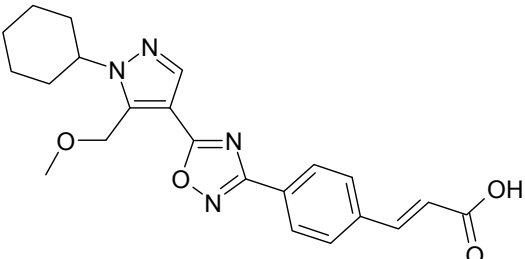
39	
41	
44	
45	
46	
47	

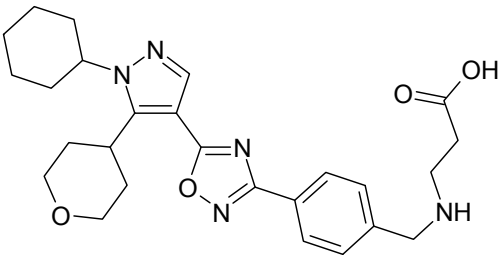
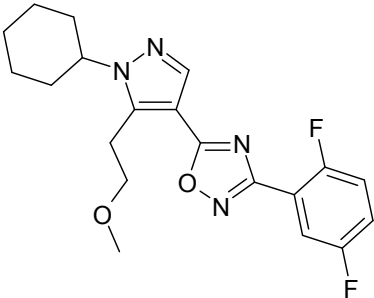
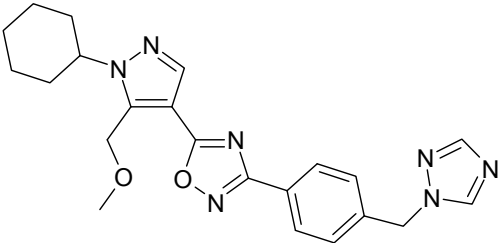
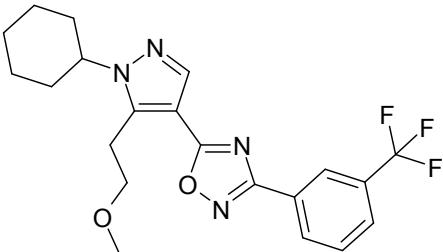
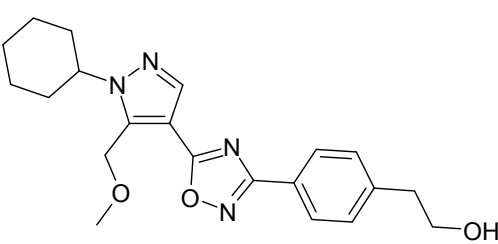
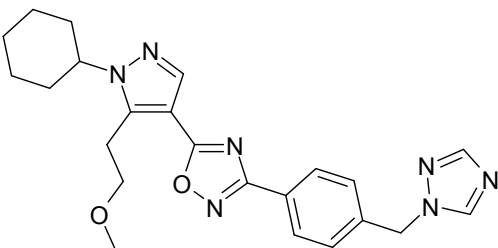
48	
49	
52	
53	
55	
56	

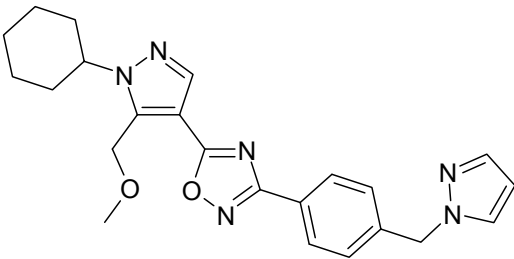
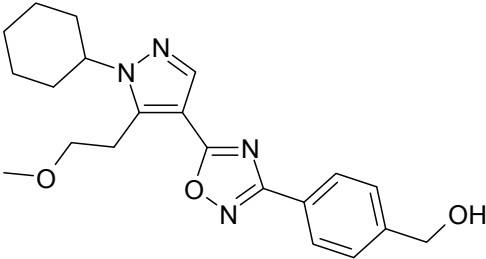
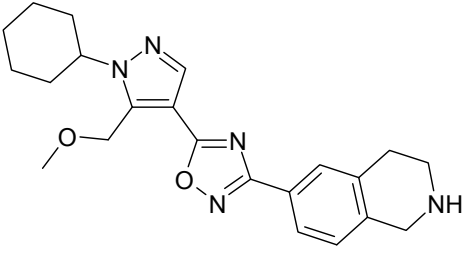
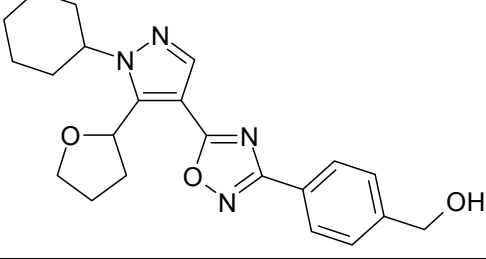
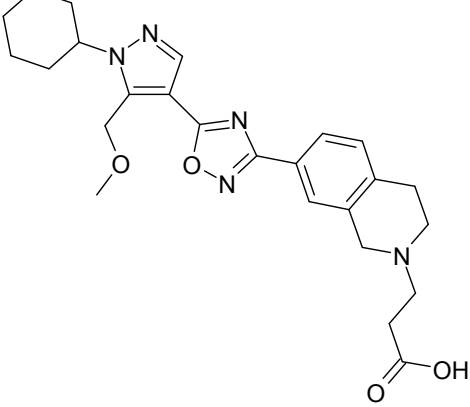
57	
58	
59	
61	
62	
64	

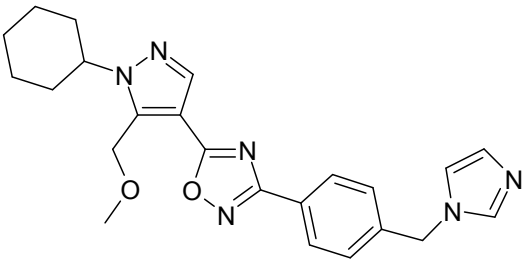
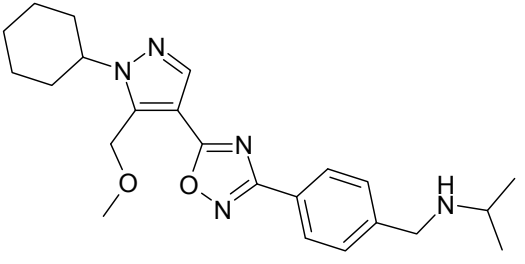
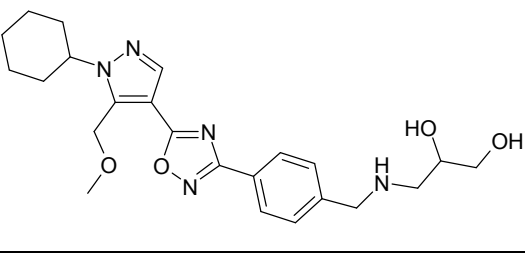
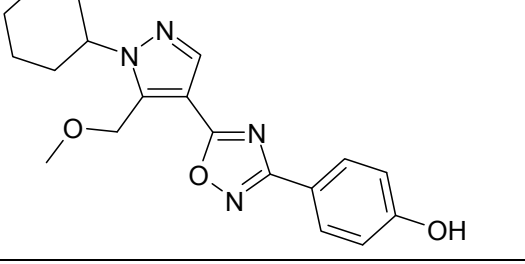
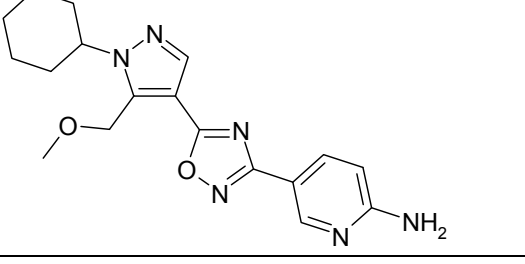
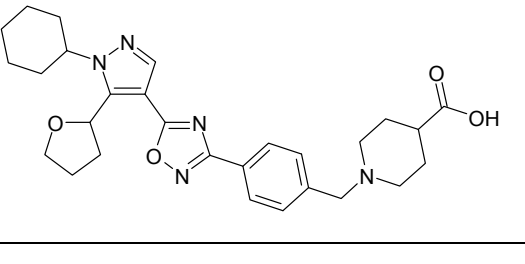
65	
66	
67	
70	
71	
72	

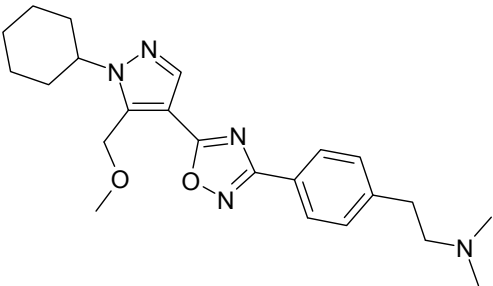
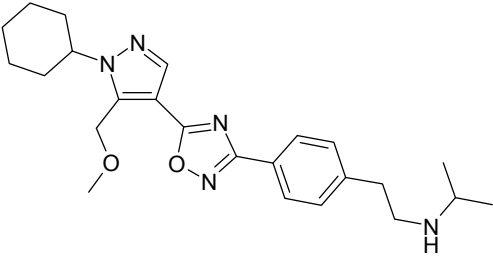
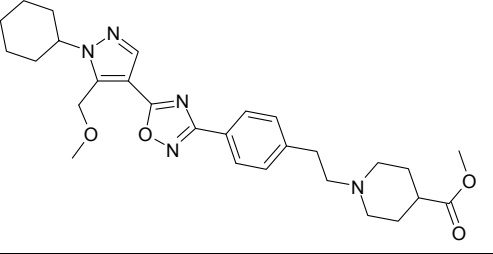
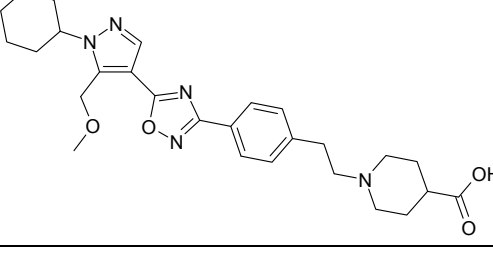
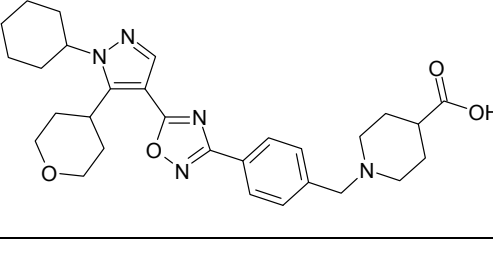
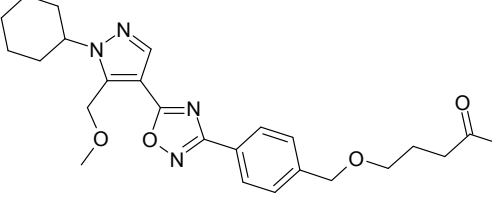
73	
74	
75	
78	
83	
86	

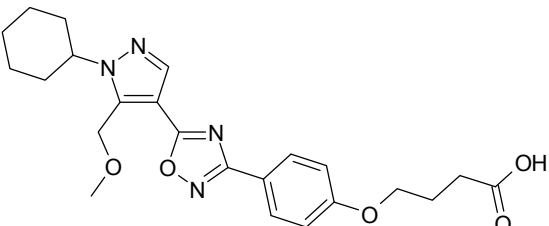
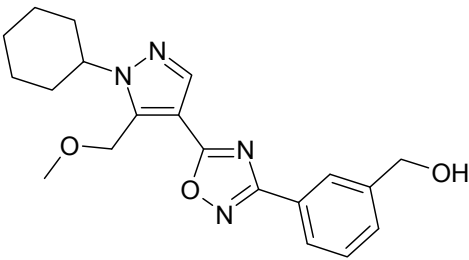
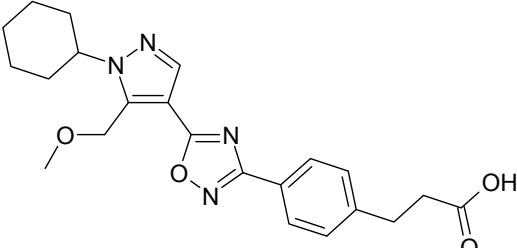
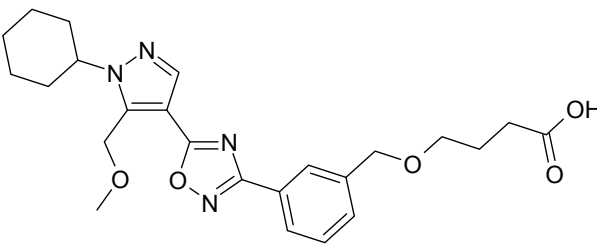
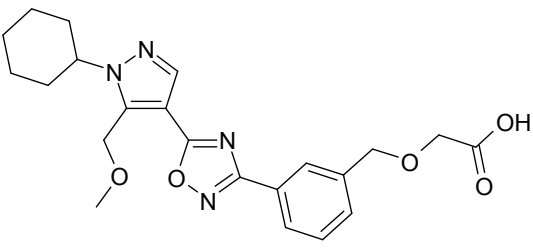
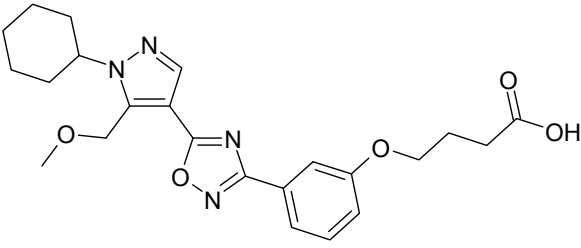
87	
88	
91	
92	
95	
98	

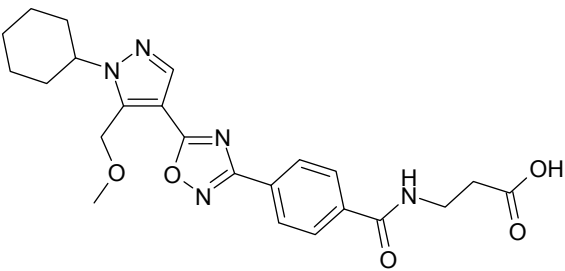
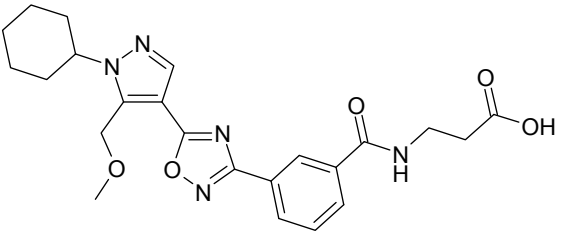
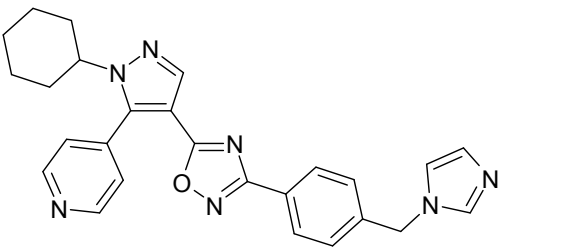
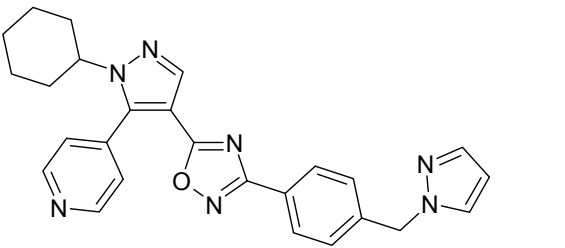
102	
103	
107	
108	
109	
111	

114	
115	
116	
117	
118	

119	
121	
122	
123	
124	
125	

127	
128	
129	
130	
132	
133	

134	 <chem>COCC1=C(C2=CN(C3CCCCC3)N=C2)C4=NN=CC4c5ccc(OCCCC(=O)O)cc5</chem>
138	 <chem>COCC1=C(C2=CN(C3CCCCC3)N=C2)C4=NN=CC4c5ccc(CO)cc5</chem>
139	 <chem>COCC1=C(C2=CN(C3CCCCC3)N=C2)C4=NN=CC4c5ccc(CCC(=O)O)cc5</chem>
140	 <chem>COCC1=C(C2=CN(C3CCCCC3)N=C2)C4=NN=CC4c5ccc(COCCCC(=O)O)cc5</chem>
143	 <chem>COCC1=C(C2=CN(C3CCCCC3)N=C2)C4=NN=CC4c5ccc(COCC(=O)O)cc5</chem>
144	 <chem>COCC1=C(C2=CN(C3CCCCC3)N=C2)C4=NN=CC4c5ccc(OCCCC(=O)O)cc5</chem>

146	
147	
148	
149	

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

Alquilo indica una cadena de carbonos lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono y, más preferiblemente, de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilo incluye alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₂-C₆). Alquilo muy preferiblemente indica metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

El grupo A preferiblemente indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por OR⁴, CO₂R⁴, CF₃, cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo, Ar¹, Ar² o N(R⁴)₂ y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR⁴, -CO₂- o CH=CH.

El grupo A más preferiblemente indica etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también (CH₂)_nCO₂(CH₂)_nCH₃, (CH₂)_pCF₃, (CH₂)_nNHciclopropilo donde n es como se define anteriormente y p es 1, 2, 3, 4 o 5,

Z preferiblemente indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 átomos de H están sustituidos por OR⁴, CO₂R⁴, y/o donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH₂ están sustituidos por O, NR⁴, -CO-, -CH=CH-, -C≡C-,

R³ indica preferiblemente Ar², Het¹, Cic o A,

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

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

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

Perfluoroalquilo indica preferiblemente CF_3 .

10 Perfluoroalcoxi indica preferiblemente OCF_3 .

Hal indica Cl, Br, I, F y, preferiblemente, F, Br o Cl.

Alcoxi indica un grupo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, donde n es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente metoxi o etoxi.

15 Carboxi indica un grupo $-\text{COOH}$.

Carboxialquilo indica un grupo éster, preferiblemente COOMe o COOEt .

20 Alquilsulfonilo indica un grupo $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo, preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo.

Acilo indica un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ donde R puede ser A, Z, Ar^2 o Het^1 como se define anteriormente, preferiblemente acilo indica un grupo acetil- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

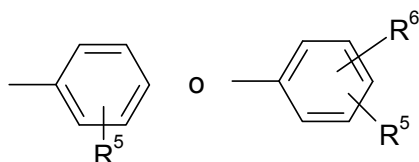
25 Amino indica el grupo $-\text{NR}'\text{R}''$ donde cada R' , R'' es independientemente hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o Ar^2 , Het^1 , A o Z, y donde R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico de 3 a 8 átomos.

30 Amido indica el grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ donde cada R' , R'' es independientemente hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o Ar^2 , Het^1 , A o Z, y donde R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico de 3 a 8 átomos.

Ar^2 preferiblemente indica fenilo, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R^5 y/o R^6 ; donde R^5 y R^6 son independientemente entre sí Hal, preferiblemente F, alquilo O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), SO_2 -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{Het}^1$.

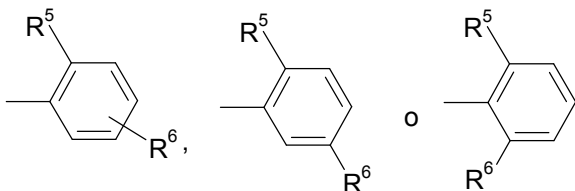
35

Ar^2 muy en particular indica preferiblemente uno de los siguientes grupos:



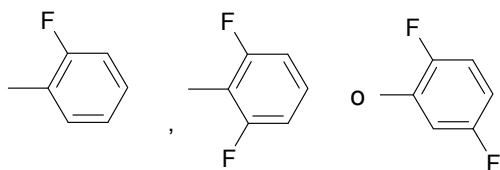
donde R^5 y R^6 son como se define anteriormente.

Más en particular, Ar es uno de los siguientes grupos:



donde R^5 , R^6 son como se define anteriormente y preferiblemente, donde R^5 es Hal y R^6 es Hal o H.

Adicionalmente, Ar^2 preferiblemente no está sustituido o



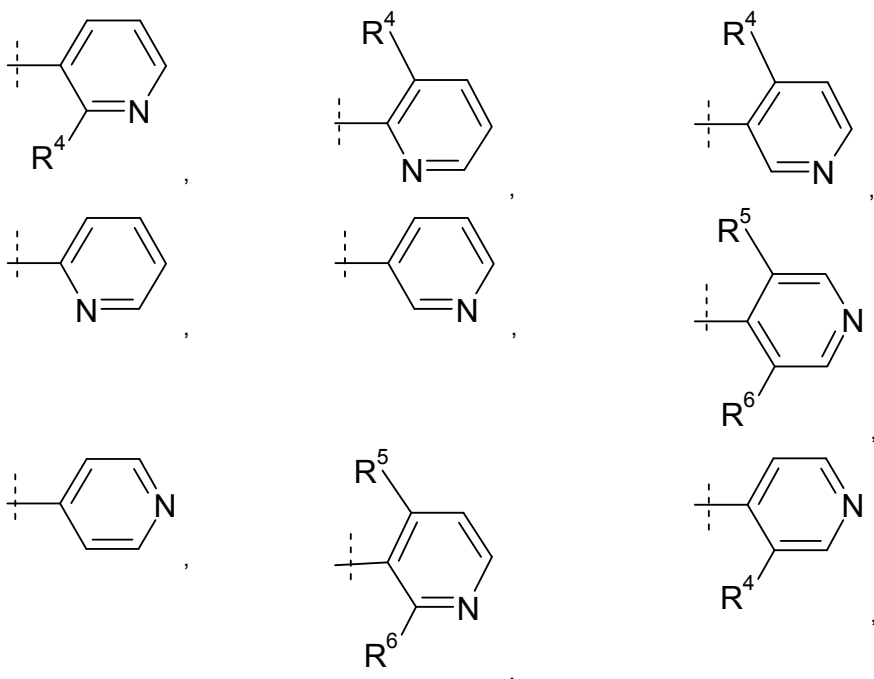
5 Het¹ preferiblemente indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 átomos de N que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁵ y/o R⁶; o un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático bicíclico que tiene 1 átomo de oxígeno o 2 átomos de nitrógeno, o una combinación de los mismos, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵

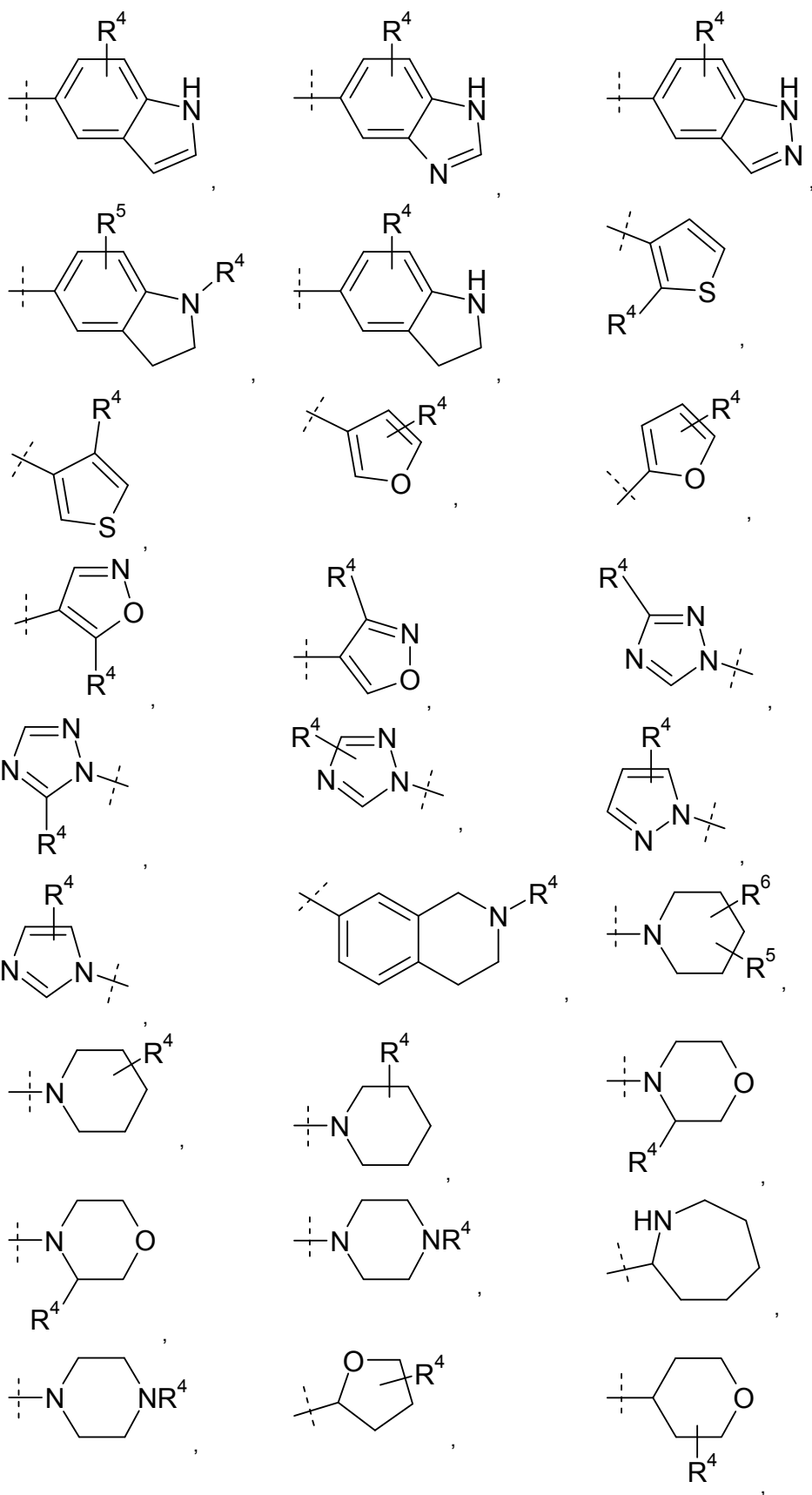
10 Het¹ es preferiblemente un sistema de anillo de 6 a 14 átomos e indica, sin perjuicio de otras sustituciones, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, indazolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

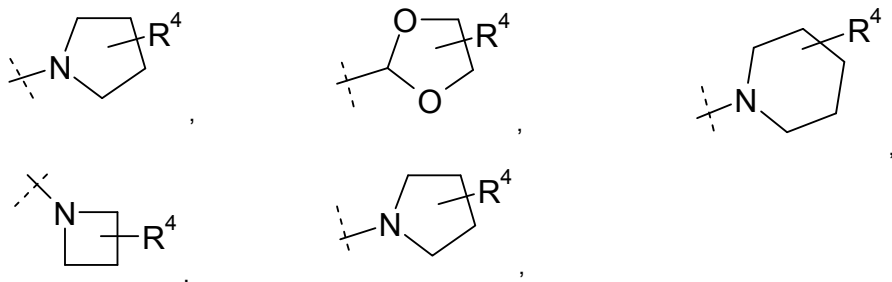
20 Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Así, Het también pueden indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het¹ muy en particular indica uno de los siguientes grupos:





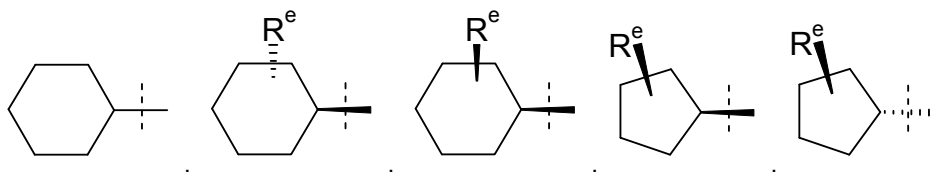


Donde R^4 , R^5 y R^6 son como se define anteriormente.

Cic preferiblemente indica un anillo carbocíclico saturado que contiene de 4 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido por Hal, A o alquilo(C_1-C_6).

Más preferiblemente, Cic no está sustituido.

Más preferiblemente Cic se selecciona entre el grupo siguiente:



Donde R^e indica H o alquilo(C_1-C_6),

Los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas, y también las materias primas para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. Para obtener información sobre los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en «Protecting Groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

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

Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aislen a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula I.

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

Las reacciones se realizan preferiblemente en un solvente inerte.

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

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, al uso de compuestos de la fórmula I, y fórmulas relacionadas como se define anteriormente, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^a y R^b son como se define anteriormente como medicamento.

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, al uso de compuestos de la fórmula I, y fórmulas relacionadas según se define anteriormente, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^a y R^b son como se define anteriormente para la preparación de una formulación farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple y trastornos relacionados.

Dichos compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos

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

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

Los compuestos de la fórmula I y fórmulas relacionadas de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo(C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo(C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo(C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo(C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos hidrosolubles como los liposolubles de fórmula I pueden prepararse usando estas sales.

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

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

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

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

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

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

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas pueden ser quirales y pueden, en consecuencia, 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, sería deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino N-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 quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este objetivo son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, como por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en una proporción 82:15:3.

La invención adicionalmente se refiere al uso de compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas en combinación con al menos un principio activo de medicamento adicional, preferiblemente los medicamentos utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, como cladribina u otros coagentes, como interferón, por ejemplo, interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón beta y/o con compuestos que mejoran la función vascular o en combinación con agentes inmunomoduladores, por ejemplo, fingolimod; ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunodepresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; añadir micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxispergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; acetato de betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captopril; clorhidrato de clormetina; cladribina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetona de fluciclorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxycortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetona de fluocinolona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de flupredniden; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolímús; teriflunomida; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato acetónico de triamcinolona; benetonido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunodepresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, como MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 o

CD58, o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo AcM o inhibidores de bajo peso molecular como antagonistas de la selectina y antagonistas de VLA-4. Una composición preferida es con ciclosporina A, FK506, rapamicina o 40-(2-hidroxi)etil-rapamicina y fingolimod. Estos medicamentos adicionales, como el interferón beta, pueden administrarse de forma concomitante o secuencial, por ejemplo, a través de las vías subcutánea, intramuscular u oral.

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

En la realización 1, la presente invención proporciona el uso como medicamento de compuestos de fórmula (I) y derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

En la realización 2, la presente invención proporciona el uso de compuestos según la realización 1 y derivados, sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para al tratamiento y/o prevención de un trastorno asociado a esfingosina1-fosfato.

En la realización 3, la presente invención proporciona el uso de compuestos según una o más de las realizaciones 1 a 2 y derivados, sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para al tratamiento y/o prevención de una anomalía inmunorreguladora.

En la realización 4, la presente invención proporciona el uso según la realización 3, en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada a partir del grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampoloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, asma, rechazo de trasplante de órgano o médula ósea o enfermedad de injerto contra huésped.

En un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención tiene una EC50 en GTPγS para la unión o modulación del receptor S1P1 de menos de aproximadamente 5 μM, preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas, así como derivados, sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que está implicada la inhibición, activación, regulación y/o modulación de la transducción de la señal del receptor S1P1.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 300 mg, preferiblemente de 1 mg a 100 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 50 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis, o parte de la dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

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

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

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

agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

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

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

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

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

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

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

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

5

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

10

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

15

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

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

20

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

25

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

30

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

35

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol.

40

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

45

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

50

Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

55

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

60

65

La presente invención además se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno asociado a la esfingosina 1-fosfato, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de

fórmula I. La presente invención se refiere preferiblemente a un método en el que el trastorno asociado a la esfingosina 1-fosfato-1 es un trastorno autoinmune o una afección asociada a una respuesta inmunitaria hiperactiva.

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

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

Ejemplos

Se preparó 5-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (165 mg; 0,67 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en Menozzi, G y col; *Farmaco*, **1990**,45,167-186.

Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue:
Método A: Columnas de HPLC: Phenomenex Luna C18 (2) de 5µ, 100 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 5 min desde 95:5 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) a 5:95 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]).

Método B: Columnas de HPLC: Waters Xterra MS C18 de 5 μ , 100 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 5 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN) a 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN).

Método C: Columnas de HPLC: Waters Sunfire C18 de 5 μ , 150 x 4,6 mm a un flujo de 1 ml/min; gradiente de 30 min desde 95:5 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) a 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN.

Método D: Columnas de HPLC: Waters Xterra C18 de 5 μ (2), 250 x 4,6 mm a un flujo de 1 ml/min; gradiente de 30 minutos desde 95:5 ([bicarbonato amónico 10 mM en H₂O] : MeCN) a MeCN.

Método E: Columnas de HPLC: Waters Sunfire C18 de 5 μ , 150 x 4,6 mm a un flujo de 1 ml/min; gradiente de 20 min desde 98:2 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) a 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN.

Método F: Columnas de HPLC: Phenomenex Luna C18 (2) de 5 μ , 100 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min desde 95:5 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) a 5:95 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) después mantenido durante 4 minutos a 5:95 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]).

Método G: Columnas de HPLC: Waters Sunfire C18 de 5 μ , 150 x 4,6 mm a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min desde 95:5 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) a 5:95 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) después mantenido durante 2 minutos a 5:95 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]).

Todos los métodos: Inyecciones típicas de 2-7 μ l, detección UV por medio de HP o Waters DAD, rango inicial (nm); 210, rango final (nm); 400, intervalo del rango (nm); 4,0. Otros trazos de longitud de onda se extraen de los datos de DAD.

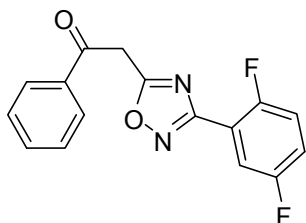
Detección ELS opcional usando Polymer Labs ELS-1000. Detección por EM: MicromassZQ, instrumento CL-EM cuadrupolo sencillo.

La ionización es electropulverización (ESI) o APCI dependiendo de los tipos de compuesto.

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

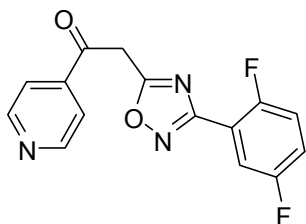
La química de microondas se realizó en un reactor de microondas simple Smith Creator™ de Personal Chemistry o en un reactor de microondas simple Initiator™ Sixty de Biotage.

Compuesto intermedio 1: 2-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-feniletanona



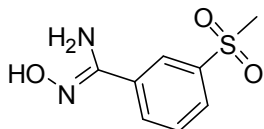
Una solución de 3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (14 ml; 80 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 6,89 g; 40 mmol) en tolueno (40 ml) se calentó a 120 °C durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico para obtener el **compuesto intermedio 1** como un sólido de color rosa que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 11,68[‡] (1 H, sa), 8,04-8,00* (2 H, m), 7,91-7,86[‡] (2 H, m), 7,80-7,73[‡] (1 H, m), 7,69-7,63* (1 H, m), 7,58-7,45 (3 H, m), 7,28-7,16 (2 H, m), 6,32[‡] (1 H, s), 4,71* (2 H, s) (compuesto aislado como una mezcla de formas ceto y enol, * = forma ceto, [‡] = forma enol).

Compuesto intermedio 2: 2-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piridin-4-iletanona



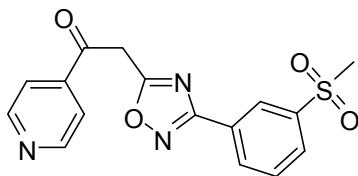
Una solución de 3-oxo-3-(piridin-4-il)propanoato de etilo (Apollo; 772 mg; 4 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 344 g; 2 mmol) en tolueno (2 ml) y MeCN (2 ml) se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 15 min. Esta reacción se realizó tres veces y las mezclas de reacción se combinaron para su procesamiento. El sólido formado se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó para obtener el **compuesto intermedio 2** como un sólido blanquecino que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,94-8,90* (2 H, m), 8,82-8,77[‡] (2 H, m), 8,28-8,19* (1 H, m), 7,98-7,90 (2 H, m), 7,85-7,76[‡] (1 H, m), 7,63-7,54 (2 H, m), 6,94[‡] (1 H, s), 5,28* (2 H, s) (compuesto aislado como una mezcla de formas ceto y enol, * = forma ceto, [‡] = forma enol). CL/EM: 300 (M-H)⁻. HPLC (método B), tR 2,64 min (pureza: 96,5 %).

Compuesto intermedio 3: N'-hidroxi-3-(metilsulfonil)benzenocarboximidamida



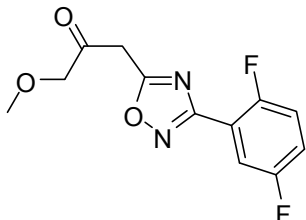
A una solución de 3-(metilsulfonil)benzonitrilo (Apollo; 2,7 g; 15 mmol) en EtOH abs. (20 ml) se añadió hidroxilamina (5 ml; 75 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 78 °C durante 18 horas. Se añadió salmuera (100 ml) y el sólido formado se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el **compuesto intermedio 3** como un sólido de color blanco (2,67 g; 83 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,91 (1H, s), 8,25 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,04 (1H, dt, J = 7,9, 1,4 Hz), 7,96-7,93 (1H, m), 7,70 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,06 (2H, s), 3,27 (3H, s). CL/EM: 215 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 1,80 min (pureza: 99,2 %).

Compuesto intermedio 4: 2-[3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piridin-4-iletanona



Una solución de 3-oxo-3-(piridin-4-il)propanoato de etilo (Apollo; 386 mg; 2 mmol) y el **compuesto intermedio 3** (214 mg; 1 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 45 min. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con isopropanol para obtener el **compuesto intermedio 4** como un sólido blanquecino que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11,58[‡] (1 H, sa), 8,93-8,90* (2H, m), 8,82-8,75[‡] (2H, m), 8,67 (1 H, s), 8,44-8,38[‡] (2 H, m), 8,40-8,35* (2 H, m), 8,18-8,12[‡] (2 H, m), 8,13-8,07* (2 H, m), 7,83-7,70 (3 H, m), 6,45[‡] (1 H, s), 4,71* (2 H, s), 3,15[‡] (3 H, s), 3,11* (3 H, s) (compuesto aislado como una mezcla de formas ceto y enol, * = forma ceto, [‡] = forma enol).

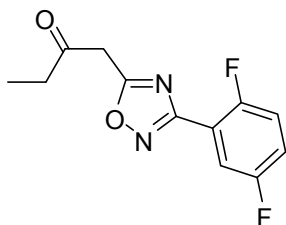
Compuesto intermedio 5: 1-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metoxiacetona



Una solución de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (Apollo; 0,26 ml; 2 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 172 mg; 1 mmol) en tolueno (2 ml) y MeCN (1 ml) se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 45 min. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage, se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con cantidades abundantes de agua, y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío para obtener el **compuesto intermedio 5** como un aceite de color amarillo que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,70[‡] (1 H, sa), 7,78-7,68 (1 H, m), 7,25-7,16 (2 H, m), 5,96[‡] (1 H, s), 4,26* (2 H, s), 4,15 (2 H, s), 3,49[‡] (3 H, s), 3,46* (3H, s)

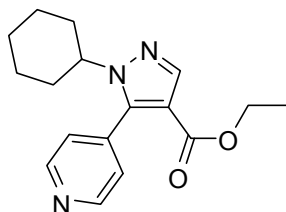
(compuesto aislado como una mezcla de formas ceto y enol, * = forma ceto, ‡ = forma enol). CL/EM: 267 (M-H)⁻. HPLC (método B), tR 2,98 min (pureza: 92,9 %).

5 **Compuesto intermedio 6: 1-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butan-2-ona**



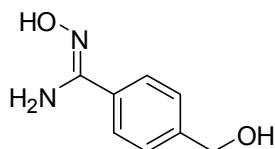
10 Una solución de 3-oxopentanoato de metilo (Apollo; 0,25 ml; 2 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 172 mg; 1 mmol) en tolueno (2 ml) y MeCN (1 ml) se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 45 min. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage, se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **compuesto intermedio 6** como un sólido blanquecino que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,76[‡] (1 H, sa), 7,79-7,73 (1H, m, ArH), 7,24-7,16 (2 H, m), 5,63[‡] (1 H, s), 4,14* (2 H, s), 2,66* (2 H, c), 2,44[‡] (2 H, c), 1,24[‡] (3 H, t), 1,14* (3 H, t) (compuesto aislado como una mezcla de formas ceto y enol, * = forma ceto, ‡ = forma enol). CL/EM: 251 (M-H)⁻. HPLC (método B), tR 3,37 min (pureza: 98,1 %).

20 **Compuesto intermedio 7: 1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



25 A una solución de 3-oxo-3-(piridin-4-il)propanoato de etilo (Apollo; 3 g; 15,5 mmol) en tolueno (109 ml) se añadió DMF·DMA (2,7 ml; 20,15 mmol) y PPTS (400 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y se añadieron DCM (100 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en etanol (100 ml) y agua (10 ml). Esta solución se añadió a una mezcla de clorhidrato de ciclohexilhidrazina (Fluorochem; 2,34 g; 15,5 mmol) y acetato sódico (2,54 g; 31 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y el etanol se eliminó al vacío. Se añadió DCM (100 ml) y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage, se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El residuo se trituró con éter dietílico para obtener el **compuesto intermedio 7** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,80-8,73 (2H, m), 8,02 (1H, s), 7,30-7,26 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,84-3,75 (1H, m), 2,08-1,91 (2H, m), 1,90-1,76 (4H, m), 1,70-1,59 (1H, m), 1,30-1,18 (3H, m), 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz). CL/EM: 300 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 3,45 min (pureza: 96,3 %).

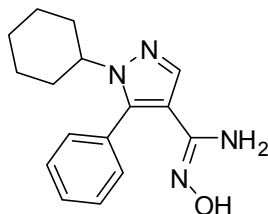
Compuesto intermedio 8: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencenocarboximidamida



40 A una solución de 4-(hidroximetil)benzonitrilo (11,05 g; 83,08 mmol) en EtOH abs. (100 ml) se añadió hidroxilamina (27,4 ml; 415,4 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 74 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en una placa de cristalización y se dejó que se evaporase el solvente. El residuo se lavó con cantidades abundantes de EtOAc, MeOH seco y MeCN seco que se filtró a través de una frita hidrófoba y se eliminó el solvente al vacío para obtener el

compuesto intermedio 8 como un sólido de color blanco (13,12 g; 95 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,58 (1H, s), 7,70-7,62 (2H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,1 Hz), 5,79 (2H, s), 5,23 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,6 Hz).

Compuesto intermedio 9: 1-ciclohexil-N'-hidroxi-5-fenil-1H-pirazol-4-carboximidamida



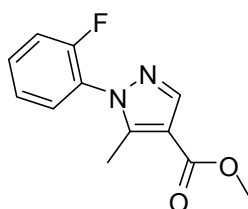
Etapa 1: 1-ciclohexil-5-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

A una solución de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (Avocado; 2,2 g; 15 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió DMF•DMA (2,7 ml; 20 mmol) y PPTS (375 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío y se añadieron DCM (100 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en etanol (95 ml) y agua (9,5 ml). Esta solución se añadió a una mezcla de clorhidrato de ciclohexilhidrazina (Fluorochem; 2,26 g; 15 mmol) y acetato sódico (2,46 g; 30 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas y el etanol se eliminó al vacío. Se añadieron DCM (100 ml) y agua (50 ml), la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 40+M de Biotage, se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El residuo se trituró con éter dietílico para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,85 (1H, s), 7,58-7,50 (3H, m), 7,46-7,37 (2H, m), 4,14-4,04 (1H, m), 2,07-1,95 (2H, m), 1,95-1,78 (4H, m), 1,74-1,59 (1H, m), 1,72-0,81 (3H, m). CL/EM: 252 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 4,30 min (pureza: 96,3 %).

Etapa 2: 1-ciclohexil-N'-hidroxi-5-fenil-1H-pirazol-4-carboximidamida

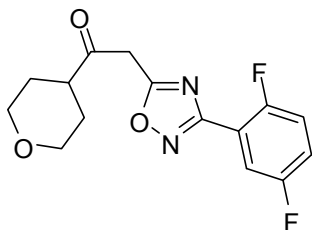
A una solución de 1-ciclohexil-5-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (2,37 g; 9,4 mmol), obtenida en la etapa 1, en EtOH abs. (12,5 ml) se añadió hidroxilamina (3 ml; 45 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 78 °C durante 18 horas. Se añadió salmuera (5 ml) y el EtOH se eliminó al vacío. Se añadió DCM (20 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el sólido se lavó con agua y éter dietílico y se secó para obtener el **compuesto intermedio 9** como un sólido blanquecino (2,6 g, 97 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,18 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,53-7,44 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 6,9 Hz), 5,35 (2H, sa), 3,84-3,74 (1H, m), 1,92-1,73 (6H, m), 1,59 (1H, s), 1,19-1,06 (3H, m). CL/EM: 285 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 3,35 min (pureza: 98,5 %).

Compuesto intermedio 10: 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



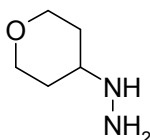
A una solución de 3-oxobutanoato de metilo (1,6 ml; 15 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió DMF•DMA (2,65 ml; 20 mmol) y PPTS (375 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y se añadieron DCM (25 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en etanol (90 ml). Esta mezcla se añadió a una solución de clorhidrato de (2-fluorofenil)hidrazina (Fluorochem; 2,44 g; 15 mmol) y acetato sódico (2,46 g; 30 mmol) en agua (9 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas y el etanol se eliminó al vacío. Se añadieron DCM (100 ml) y agua (50 ml), la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 40+M de Biotage, se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **compuesto intermedio 10** como un aceite de color marrón (3,1 g; 88 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,06 (1H, s), 7,51-7,42 (2H, m), 7,33-7,22 (2H, m), 3,86 (3H, s), 2,46 (3H, s). CL/EM: 235 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,28 min (pureza: 96,2 %).

Compuesto intermedio 11: 2-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona



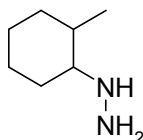
Una solución de éster etílico del ácido 3-oxo-3-(tetrahydro-piran-4-yl)-propiónico (Pharmacore; 200,0 mg; 1,0 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical, 86,1 mg; 0,50 mmol) en tolueno (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) se calentó a 180 °C durante 15 minutos en el microondas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en DCM (10 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La capa orgánica se pasó a través de una hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se trituró con petróleo:éter dietílico 1:1 y DIPE para obtener el **compuesto intermedio 11** como un sólido de color amarillo pálido. CL/EM: 309 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 3,26 min (pureza: 92,6 %).

Compuesto intermedio 12: tetrahydro-2H-piran-4-ilhidrazina, trifluoroacetato



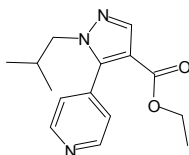
Se disolvieron tetrahydro-4H-piran-4-ona (Apollo; 924 µl; 10,0 mmol) y carbazato de *terc*-butilo (1,39 g; 10,50 mmol) en etanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en agua:ácido acético 1:1 (10 ml) y se añadió cianoborohidruro sódico (660 mg; 10,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y, a continuación, se añadió acetato de etilo:carbonato de potasio acuoso al 10 % 2:1 (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se redisolvió en DCM (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío para obtener el **compuesto intermedio 12** como una pasta semisólida que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 4,08-3,76 (2 H, m), 3,41-3,27 (2 H, m), 3,23-3,14 (1 H, m), 1,99-1,83 (2 H, m), 1,59-1,43 (2 H, m). CL/EM: 117 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 13: (2-metilciclohexil)hidrazina, clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 12**, pero partiendo de 4-metilciclohexanona (884 µl; 7,20 mmol) y utilizando HCl 2 M en dioxano (10 ml), para obtener el **compuesto intermedio 13** como un sólido de color blanco que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 3,08-3,01 (1 H, m), 2,68-0,88 (9 H, m), 1,04* (3 H, d, J = 6,6 Hz), 0,97[‡] (3 H, d, J = 7,1 Hz) (compuesto aislado como una mezcla de diastereómeros* = diastereómero 1, [‡] = diastereómero 2). CL/EM: 129 (M+H)⁺.

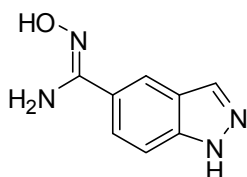
Compuesto intermedio 14: 1-isobutil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de isonicotinilacetato de etilo (Apollo; 1,0 g; 5,35 mmol) en tolueno (15 ml) se añade DMF·DMA (0,92 ml; 7,0 mmol) y PPTS (14 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) y el producto se

extrajo en DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en etanol (20 ml). Esta solución se añadió a una mezcla de clorhidrato de 2-metilpropilhidrazina (666,7 mg; 5,35 mmol) y acetato sódico (878 mg; 10,70 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se redisolvió en DCM (10 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando una columna 25+M de Biotage, se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **compuesto intermedio 14** como un sólido de color amarillo pálido (1,25 g; 85 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,76 (2 H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,31-7,26 (2 H, m), 4,15 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 3,77 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 2,23-2,11 (1 H, m), 1,17 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 0,77 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 274 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,89 min (pureza: 94,3 %).

Compuesto intermedio 15: N'-hidroxi-1H-indazol-5-carboximidamida



Etapa 1: 1H-indazol-5-carbonitrilo

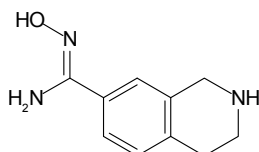
Se llevaron a cabo tres reacciones idénticas y se combinaron para su procesamiento.

Se resuspendieron 5-bromo-1H-indazol (Fluorochem; 500 mg; 2,54 mmol), S-Phos (93,8 mg; 0,229 mmol), Pd₂(dba)₃ (93,0 mg; 0,102 mmol) y cianuro de cinc (337,0 mg; 2,87 mmol) en agua:DMF degaseada (1:99; 11,5 ml) en un vial para microondas y se degaseó adicionalmente durante 10 minutos en un sonicador. A continuación, el vial se selló y se calentó en el microondas a 150 °C durante 45 minutos. Se eliminó el material sólido mediante filtración y el material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 40+M de Biotage, se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol. El residuo se recrystalizó a partir de cloroformo/petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,33 g; 91 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 10,46 (1 H, sa), 8,20 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (2 H, s).

Etapa 2: N'-hidroxi-1H-indazol-5-carboximidamida

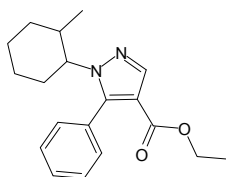
Se añadió hidroxilamina (1,4 ml; 46,5 mmol) a una solución de 1H-indazol-5-carbonitrilo (1,33 g; 9,30 mmol), obtenido en la etapa 1, en etanol (15 ml) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 80 °C durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con cloroformo para obtener el **compuesto intermedio 15** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,15 (1 H, s), 9,57 (1 H, s), 8,1 (1 H, s), 8,1 (1 H, s), 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 5,84 (2 H, s). CL/EM: 177 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR = 3,24 min (pureza: 90,6 %).

Compuesto intermedio 16: N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-carboximidamida



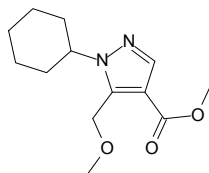
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 8**, pero partiendo de 1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-carbonitrilo (Fluorochem; 1,01 g; 6,39 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 16** como un sólido de color marrón (1,18 g; 96 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,50 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,06 Hz), 7,34 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,01 Hz), 5,72 (2H, s), 3,86 (2H, s), 2,96 (2H, t, J = 5,83 Hz), 2,70 (2H, t, J = 5,80 Hz). CL/EM: 192 (M + H)⁺. HPLC (método D), tR 9,30 min (pureza: 88,3 %).

Compuesto intermedio 17: 1-(2-metilciclohexil)-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 14**, pero partiendo de benzoilacetato de etilo (0,14 ml; 0,80 mmol) y el **compuesto intermedio 13** (184,1 mg; 0,80 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 17** como un aceite transparente (105 mg; 84 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,03 y 7,97 (1H, m); 7,42 (3H, m); 7,25 (2H, m); 4,10* y 3,40[‡] (3H, m); 2,25-2,08 (1H, m); 2,00-1,90 (1H, m); 1,90-1,59 (4H, m); 1,39-1,28 (2H, m); 1,20[‡] y 0,90* (1H, m); 1,13 (3H, m); 0,75* y 0,56[‡] (3H, m) (* = isómero mayor, [‡] = isómero menor). CL/EM: 313 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,46 min (pureza: 96,6 %).

Compuesto intermedio 18: 1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

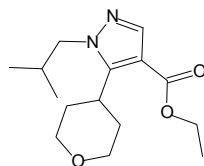


10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 14**, pero partiendo de 4-metoxi-acetoacetato de metilo (Apollo; 3,1 ml; 24 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (3,62 g; 24,0 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 18** como un aceite de color rojo (5,22 g; 86 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,89 (1 H, s), 4,85 (2 H, s), 4,27-4,18 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,35 (3 H, s), 2,04-1,86 (6 H, m), 1,73 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 1,50-1,20 (3H, m). CL/EM: 253 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,64 min (pureza: 99,5 %).

15

Compuesto intermedio 19: 1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

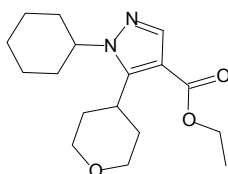


20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 14**, pero partiendo del éster etílico del ácido 3-oxo-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (Pharmacore; 0,63 g; 3,15 mmol) y clorhidrato de 2-metilpropilhidrazina (0,39 g; 3,15 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 19** como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,88 (1 H, s), 4,28 (2 H, c, J = 8 Hz), 4,10 (2 H, dd, J = 11,6, 4,4 Hz), 3,96 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 3,49 (2 H, t, J = 11,9 Hz), 3,35 (1 H, tt, J = 12,4, 3,8 Hz), 2,53 (2 H, cd, J = 12,7, 4,5 Hz), 2,28-2,16 (1 H, m), 1,55-1,48 (2 H, m), 1,36 (3 H, t, J = 8 Hz), 0,92 (6 H, dd, J = 12,1, 6,7 Hz). CL/EM: 281 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,52 min (pureza: 98,4 %).

25

Compuesto intermedio 20: 1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



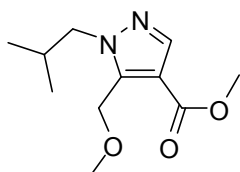
30

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 14**, pero partiendo del éster etílico del ácido 3-oxo-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (Pharmacore; 1,1 g; 5,50 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (0,83 g; 5,50 mmol). El producto se obtuvo mediante precipitación de la mezcla de reacción mediante la adición de agua. El sólido resultante se secó para obtener el **compuesto intermedio 20** como un sólido de color blanco (1,20 g; 71 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,87 (1 H, s), 4,32-4,15 (3 H, m), 4,11 (2 H, dd, J = 11,6, 4,4 Hz), 3,91-3,78 (1 H, m), 3,54 (2 H, t, J = 11,8 Hz), 2,28 (2 H, cd, J = 12,6, 4,5 Hz), 2,16-1,85 (6 H, m), 1,75 (1 H, d, J = 12,61 Hz), 1,62-1,61 (2 H, m), 1,47-1,24 (6 H, m). CL/EM: 307 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,91 min (pureza: 96,2 %).

35

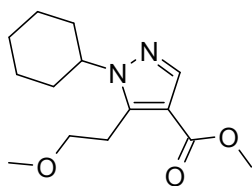
40

Compuesto intermedio 21: 1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



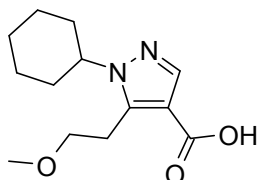
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 7**, pero partiendo de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (Apollo; 1,95 ml; 15 mmol) y clorhidrato de isobutilhidrazina (1,9 g; 15 mmol) en la etapa 2 para obtener el **compuesto intermedio 21** como un aceite de color marrón. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,89 (1 H, s), 4,84 (2 H, s), 3,98 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 3,83 (3 H, s), 3,36 (3 H, s), 2,33 (1 H, septet, J = 6,9 Hz), 0,92 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 227 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,29 min (pureza: 93,3 %).

Compuesto intermedio 22: 1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



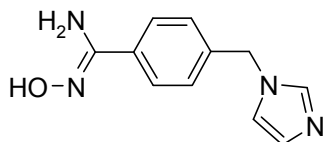
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 14**, pero partiendo de 5-metoxi-3-oxopentanoato de metilo (5,0 ml; 34,3 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (5,17 g; 34,3 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 22** como un aceite de color amarillo (6,7 g; 73 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,88 (1 H, s), 4,22-4,11 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,59 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,30 (3 H, s), 3,24 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 2,06-1,84 (6 H, m), 1,77-1,67 (1 H, m), 1,45-1,18 (3 H, m). CL/EM: 267 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,69 min (pureza: 98,8 %).

Compuesto intermedio 23: ácido 1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico

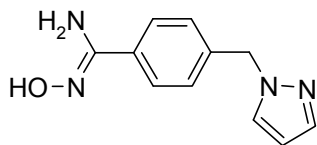


Una mezcla del **compuesto intermedio 22** (421 mg; 1,58 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (79 mg; 1,89 mmol) en metanol (4,5 ml) y agua (0,39 ml) se agitó a 70 °C durante 12 horas. El metanol se eliminó al vacío y se añadió DCM (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó con HCl_(ac) 2 M y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío para obtener el **compuesto intermedio 23** como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,97 (1 H, s), 4,24-4,14 (1 H, m), 3,61 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,30 (3 H, s), 3,26 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 2,05-1,83 (6 H, m), 1,78-1,67 (1 H, m), 1,47-1,20 (3 H, m). CL/EM: 253 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,00 min (pureza: 99,0 %).

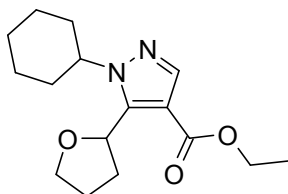
Compuesto intermedio 24: N'-hidroxi-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)benzonitrilo



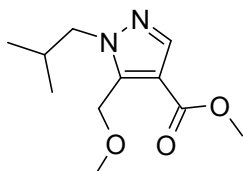
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 3**, pero partiendo de 4-((1H-imidazol-1-il)metil)benzonitrilo (Maybridge; 1 g; 5,5 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 24** como un sólido de color blanco (1,12 g; 94 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,66 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,22 (1H, s), 6,94 (1H, s), 5,82 (2H, sa), 5,24 (2H, s). CL/EM: 217 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 9,86 min (pureza: 94,0 %).

Compuesto intermedio 25: N'-hidroxi-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)bencenocarboximidamida

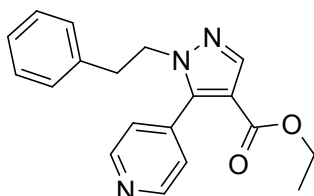
5 A una solución de 4-((1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo (Maybridge; 1 g; 5,5 mmol) en EtOH abs. (7 ml) se añadió hidroxilamina (1,8 ml; 27 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 78 °C durante 18 horas. Se añadió salmuera (10 ml) y el EtOH se eliminó al vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío para obtener el **compuesto intermedio 25** como un aceite de color naranja (1,14 g; 96 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,64 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,31 (1H, t, J = 2,1 Hz), 5,81 (2H, sa), 5,38 (2H, s). CL/EM: 217 (M+H)⁺. HPLC (método D), t_R 10,63 min (pureza: 92,0 %).

Compuesto intermedio 26: 1-ciclohexil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 7**, pero partiendo de 3-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-il)-propanoato de etilo (Pharmacore; 186 mg; 1,0 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (Fluorochem; 151 mg; 1,0 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 26** como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,85 (1 H, s), 5,72 (1 H, dd, J = 9,9, 6,7 Hz), 4,40 (1 H, tt, J = 11,5, 3,9 Hz), 4,31-4,19 (2 H, m), 4,15-4,06 (1 H, m), 3,95-3,88 (1 H, m), 2,46-2,35 (1 H, m), 2,18-1,78 (9 H, m), 1,79-1,64 (1 H, m), 1,40-1,20 (6 H, m). CL/EM: 293 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,12 min (pureza: 97,3 %).

Compuesto intermedio 27: 1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 7**, pero partiendo de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (3,9 ml; 30 mmol) y clorhidrato de isobutilhidrazina (151 mg; 1,0 mmol), para obtener el **compuesto intermedio 27** como un aceite de color marrón. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,89 (1 H, s), 4,84 (2 H, s), 3,98 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 3,83 (3 H, s), 3,36 (3 H, s), 2,39-2,26 (1 H, m), 0,92 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 227 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,29 min (pureza: 93,3 %).

Compuesto intermedio 28: 1-(2-feniletil)-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

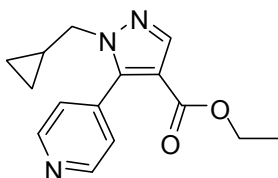
Etapa 1: 3-(dimetilamino)-2-isonicotinoilacrilato de (Z)-etilo

Se añadieron piridinio p-toluenosulfonato (7,8 mg; 0,031 mmol) y DMF-DMA (5,35 ml; 40,3 mmol) a una solución de isonicotinoilacetato de etilo (6,0 g; 31,0 mmol) en tolueno anhidro (40 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color púrpura (7,68 g; 99,8 %). El compuesto se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapas 2: 1-(2-feniletil)-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

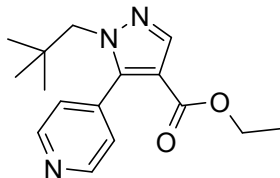
Se añadió 3-(dimetilamino)-2-isonicotinoilacrilato de (Z)-etilo (1,86 g; 7,50 mmol), obtenido en la etapa 1, en etanol (15 ml) a una mezcla de clorhidrato de fenetilhidrazina (2,58 g; 15,0 mmol) y acetato sódico (1,85 g; 22,50 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en DCM (10 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 40+M de Biotage, se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo para obtener el **compuesto intermedio 28** como un aceite de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,56 (2 H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 8,09 (1 H, s), 7,30-7,15 (3 H, m), 6,81 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 6,70 (2 H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 4,16-4,07 (2 H, m), 3,14-3,04 (2 H, m), 2,85-2,78 (2 H, m), 1,13 (3 H, t, J = 7,1 Hz). CL/EM: 322 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,00 min (pureza: 46,2 %).

Compuesto intermedio 29: 1-(ciclopropilmetil)-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



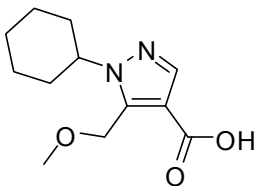
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 28**, pero partiendo de clorhidrato de (ciclopropilmetil)hidrazina (1,84 g; 15,0 mmol). El **compuesto intermedio 29** se obtuvo como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,76 (2 H, d, J = 4,5), 8,03 (1 H, s), 7,35 (2 H, d, J = 4,5 Hz), 4,18 (2 H, c), 3,85 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 1,19-1,07 (4 H, m), 0,54-0,48 (2 H, m), 0,18-0,13 (2 H, m). CL/EM: 272 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,63 min (pureza: 58,5 %).

Compuesto intermedio 30: 1-(2,2-dimetilpropil)-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 28**, pero partiendo de clorhidrato de neopentilhidrazina (2,08 g; 15,0 mmol). El **compuesto intermedio 30** se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (1,78 g; 82,6 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,75 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,29 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 4,16 (2 H, c, J = 7,2 Hz), 3,86 (2 H, s), 1,17 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 0,81 (9 H, s). CL/EM: 288 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,14 min (pureza: 91,5 %).

Compuesto intermedio 31: ácido 1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

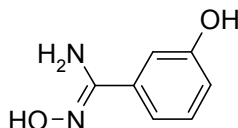


El **compuesto intermedio 18** (1,0 g; 4,0 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y agua (1 ml) y se añadió hidróxido de litio monohidrato (336 mg; 8,0 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en DCM (20 ml) y se extrajo en agua (3 x 10 ml). A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl 2 M y el producto se extrajo en DCM (2 x 10 ml) y acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados

se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para obtener el **compuesto intermedio 31** como un sólido de color blanco (800 mg; 83,9 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 12,40 (1H, s), 7,84 (1 H, s), 4,84 (2 H, s), 4,30-4,23 (1 H, m), 3,25 (3 H, s), 1,88-1,77 (6 H, m), 1,70 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 1,50-1,38 (2 H, m), 1,30-1,15 (1 H, m). CL/EM: 239 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,96 min (pureza: 99,5 %).

5

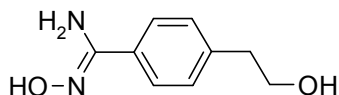
Compuesto intermedio 32: N',3-dihidroxibencenocarboximidamida



10 A una solución de 3-hidroxibenzonitrilo (1,51 g; 12,68 mmol) en EtOH abs. (20 ml) se añadió hidroxilamina (4,0 ml; 60 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 78 °C durante 18 horas. La mezcla se vertió en una placa de cristalización y se dejó que se evaporase el solvente. El residuo se lavó con cantidades abundantes de EtOAc, MeOH seco y MeCN seco que se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío para obtener el

15 **compuesto intermedio 32** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,60 (1H, s), 9,49 (1H, s), 7,20-7,16 (1H, m), 7,19-7,10 (2H, m), 6,80-6,78 (1H, m), 5,74 (2H, s).

Compuesto intermedio 33: N'-hidroxi-4-(2-hidroxietil)bencenocarboximidamida

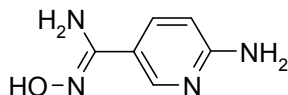


20

Se añadió hidroxilamina (5 ml) a una solución de 4-(2-hidroxietil)benzonitrilo (2,43 g; 16,5 mmol) en etanol (30 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C en tubos sellados durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con agua para obtener el **compuesto intermedio 33** (2,95 g; 99 %) como un sólido de color blanco que se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,58 (1 H, s), 7,60 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 5,75 (2 H, s), 4,75-4,69 (1 H, m), 3,64 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 2,80-2,72 (2 H, m).

25

Compuesto intermedio 34: 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida

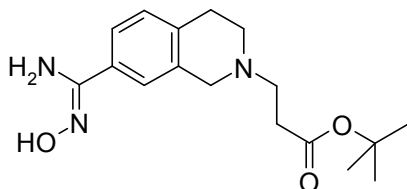


30

A una solución de 6-aminonicotinonitrilo (Aldrich; 1,02 g; 8,57 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidroxilamina (2,82 ml; 42,5 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener el **compuesto intermedio 34** (1,15 g; 88 %) como un sólido de color marrón. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,36 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,64 (1 H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,43 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,13 (2 H, s), 5,68 (2 H, s).

35

Compuesto intermedio 35: 3-[7-[amino(hidroxiimino)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propanoato de terc-butilo



40

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

Se resuspendió 7-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7 g; 44,25 mmol; 1 eq.) y K₂CO₃ (7,34 g; 53,1 mmol; 1,2 eq) en CH₃CN (280 ml). Se añadió 3-bromopropionato de terc-butilo (7,77 ml; 46,46 mmol; 1,05 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 24 horas. Como la reacción aún no se había completado, se añadieron 3-bromopropionato de terc-butilo (3,70 ml; 22,12 mmol; 0,50 eq.) y K₂CO₃ (3,06 g; 22,12 mmol; 0,5 eq) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 48 horas más. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo sólido se repartió entre NaHCO₃ sat. (100 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó a continuación con salmuera y se secó sobre magnesio para obtener el compuesto

45

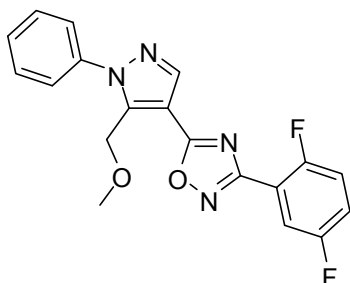
del título como un aceite de color amarillo (11,9 g; 93,9 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,57-7,54 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,87-2,83 (t, J = 5,94 Hz, 2H), 2,74-2,66 (m, 4H), 2,46-2,42 (t, J = 7,01 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H). UPLC/EM: 287,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,37 min (pureza: 96,4 %).

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

El compuesto 3-(7-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de terc-butilo (11,85 g; 41,38 mmol; 1 eq.) se resuspendió en EtOH (237 ml). Se añadió hidroxilamina (6,1 ml; 206,90 mmol; 5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. Se añadió éter diisopropílico (50 ml). La mezcla resultante se soncó y concentró al vacío. Este proceso se repitió 3 veces, obteniéndose el **compuesto intermedio 35** como un sólido de color amarillento (13,2 g; cuantitativo). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,51 (sa, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,09-7,06 (d, J = 8,17 Hz, 1H), 5,71 (sa, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,79-2,64 (m, 6H), 2,47-2,42 (t, J = 6,93 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), trazas de EtOH mediante RMN. UPLC/EM: 320,1.

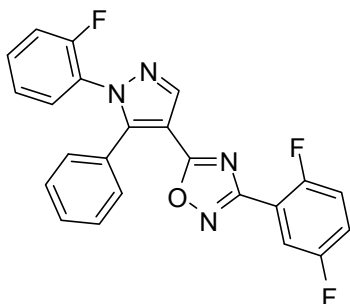
Ejemplos y ejemplos comparativos

Ejemplo 1: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(5-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



En un vial para microondas, se resuspendió 5-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (165 mg; 0,67 mmol) [preparado según el procedimiento descrito en Menozzi, G y col, *Farmaco*, **1990**, 45, 167-186] en tolueno (2 ml) y se añadió 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (Fluorochem; 144 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). Se selló el vial para microondas y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 25 min. Se añadió MeCN (1 ml) y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 15 min. Se añadió DMF (0,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 180 °C en un reactor de microondas durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se trituró con isopropanol para obtener el **ejemplo 1** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,34 (1H, s), 7,89-7,84 (1H, m), 7,73-7,69 (2H, m), 7,58-7,47 (3H, m), 7,27-7,17 (2H, m), 4,84 (2H, s), 3,53 (3H, s). CL/EM: 369 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 4,13 min (pureza: 98,7 %).

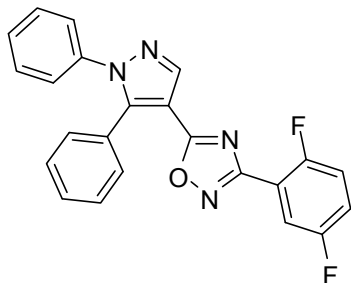
Ejemplo 2: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



A una solución del **compuesto intermedio 1** (100 mg; 0,33 mmol) en tolueno (2,5 ml) se añadió DMF•DMA (57 □l) y PPTS (10 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en etanol (2 ml). Se añadieron ácido acético (0,03 ml) y clorhidrato de (2-fluorofenil)hidrazina (Fluorochem; 54 mg; 0,33 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con isopropanol y se secó para obtener el **ejemplo 2** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,48 (1H, s), 7,77-7,71 (1H, m),

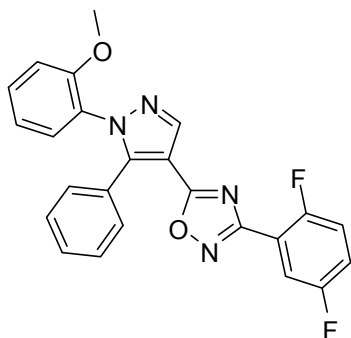
7,46-7,33 (7H, m), 7,24-7,12 (3H, m), 7,11-7,04 (1H, m). CL/EM: 419 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,42 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 3: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(1,5-difenil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



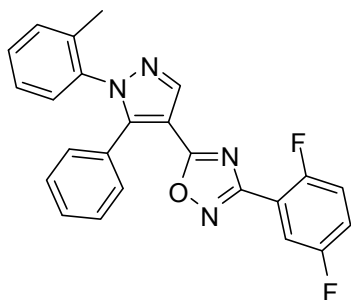
A una solución del **compuesto intermedio 1** (113 mg; 0,37 mmol) en tolueno (2,5 ml) se añadió DMF•DMA (65 μ l) y PPTS (10 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en etanol (2 ml) y se añadieron ácido acético (0,04 ml) y fenilhidrazina (0,04 ml; 0,37 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se trituró con isopropanol y se secó para obtener el **ejemplo 3** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,43 (1H, s), 7,76-7,70 (1H, m), 7,47-7,37 (5H, m), 7,35-7,25 (5H, m), 7,22-7,12 (2H, m). CL/EM: 401 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 4,26 min (pureza: 97,5 %).

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



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 3**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (0,37 mmol) y clorhidrato de (2-metoxifenil)hidrazina (Fluorochem; 65 mg; 0,37 mmol), para obtener el **ejemplo 4** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,44 (1H, s), 7,77-7,71 (1H, m), 7,41-7,31 (7H, m), 7,22-7,14 (2H, m), 7,00 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 3,53 (3H, s). CL/EM: 431 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 4,10 min (pureza: 99,3 %).

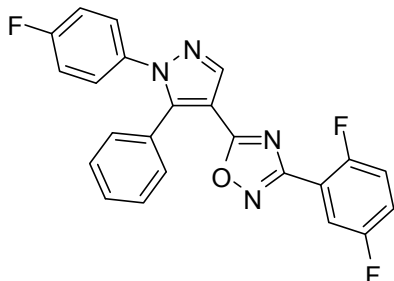
Ejemplo 5: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(5-fenil-1-o-tolil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 3**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (0,37 mmol) y clorhidrato de o-tolilhidrazina (59 mg; 0,37 mmol), para obtener el **ejemplo 5**

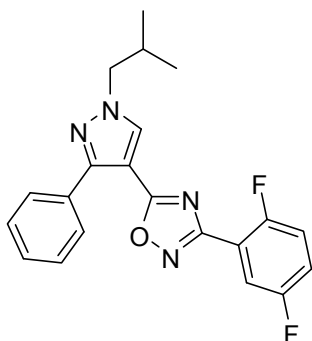
como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,45 (1H, s), 7,77-7,71 (1H, m), 7,41-7,15 (11 H, m), 2,05 (3H, s). CL/EM: 415 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 4,29 min (pureza: 96,0 %).

Ejemplo 6: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(4-fluorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



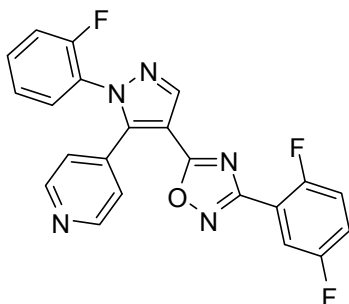
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 3**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (0,37 mmol) y clorhidrato de (4-fluorofenil)hidrazina (60 mg; 0,37 mmol), para obtener el **ejemplo 6** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,42 (1H, s), 7,75-7,69 (1H, m), 7,49-7,34 (6H, m), 7,29-7,22 (1H, m), 7,21-7,14 (2H, m), 7,06-6,98 (2H, m). CL/EM: 419 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 4,26 min (pureza: 95,1 %).

Ejemplo 7: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(1-isobutil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol

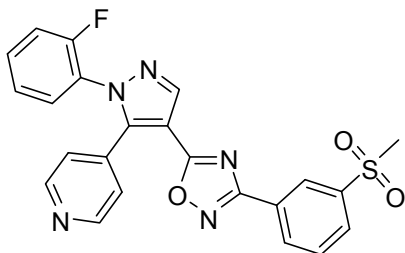


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 3**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (0,37 mmol) y clorhidrato de isobutilhidrazina (Fluorochem; 92 mg; 0,37 mmol), para obtener el **ejemplo 7** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,20 (1H, s), 7,91-7,86 (2H, m), 7,79-7,73 (1H, m), 7,50-7,40 (3H, m), 7,21-7,15 (2H, m), 4,04 (2H, d, J = 7,3 Hz), 2,41-2,31 (1H, m), 1,01 (6H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 381 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 4,40 min (pureza: 97,9 %).

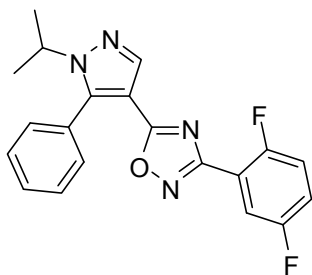
Ejemplo 8: 4-[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]piridina



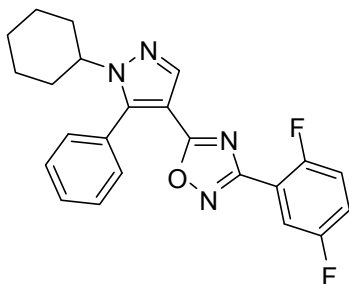
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 3**, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (0,37 mmol) y clorhidrato de (2-fluorofenil)hidrazina (Fluorochem; 61 mg; 0,37 mmol), para obtener el **ejemplo 8** como una goma de color marrón. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,68-8,64 (2H, m), 8,50 (1H, s), 7,74-7,68 (1H, m), 7,52-7,40 (2H, m), 7,34-7,30 (2H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 7,22-7,15 (2H, m), 7,12-7,07 (1H, m). CL/EM: 420 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 3,69 min (pureza: 98,8 %).

Ejemplo 9: 4-(1-(2-fluorofenil)-4-{3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-5-il)piridina

5 A una solución del **compuesto intermedio 4** (70 mg; 0,2 mmol) en tolueno (1,4 ml) se añadió DMF•DMA (40 μ l) y PPTS (6 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío, se redisolvió en etanol (1,2 ml) y se añadieron ácido acético (0,02 ml) y clorhidrato de (2-fluorofenil)hidrazina (33 mg; 0,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una
10 columna 12+M de Biotage que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 9** como un sólido blanquecino. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,69-8,66 (2H, m), 8,66 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,51 (1H, s), 8,31 (1H, dt, $J = 7,8, 1,35$ Hz), 8,09 (1H, dt, $J = 7,9, 1,4$ Hz), 7,71 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, ArH), 7,53-7,41 (2H, m), 7,34-7,31 (2H, m), 7,30-7,25 (1H, m), 7,13-7,06 (1H, m), 3,11 (3H, s). CL/EM: 462 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 3,20 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 10: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(1-isopropil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol

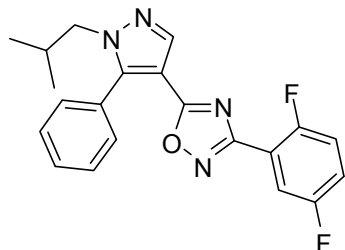
20 A una solución del **compuesto intermedio 1** (112 mg; 0,37 mmol) en tolueno (2,8 ml) se añadió DMF•DMA (64 μ l) y PPTS (11 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en etanol (2 ml). Esta mezcla se añadió a una solución de clorhidrato de isopropilhidrazina (Matrix; 41 mg; 0,37 mmol) y acetato sódico (61 mg; 0,74 mmol) en etanol (0,5 ml) y agua (0,25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y, a continuación,
25 DCM (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de DCM para obtener el **ejemplo 10** como una goma de color dorado. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,27 (1H, s), 7,71-7,65 (1H, m), 7,57-7,51 (3H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,20-7,10 (2H, m), 4,43 (1H, septet, $J = 6,6$ Hz), 1,49 (6H, d, $J = 6,6$ Hz). CL/EM: 367 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,32 min (pureza: 95,4 %).

Ejemplo 11: 5-(1-ciclohexil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (0,37 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (Fluorochem; 56 mg; 0,37 mmol), para obtener el **ejemplo 11** como un sólido blanquecino. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,25 (1H, s), 7,71-7,65 (1H, m), 7,57-

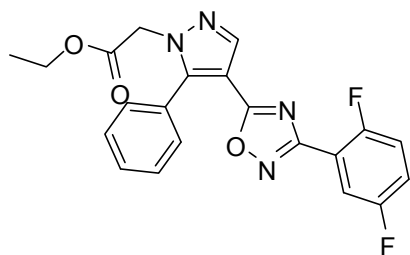
7,51 (3H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,19-7,10 (2H, m), 3,98 (1H, tt, $J = 11,7, 3,9$ Hz), 2,12-1,99 (2H, m), 1,94-1,81 (4H, m), 1,70-1,63 (1H, m), 1,33-1,14 (3H, m). CL/EM: 407 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 4,84 min (pureza: 96,0 %).

Ejemplo 12: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(1-isobutil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



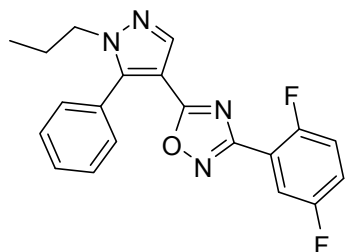
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (0,37 mmol) y clorhidrato de isobutilhidrazina (Fluorochem; 46 mg; 0,37 mmol), para obtener el **ejemplo 12** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,26 (1H, s), 7,70-7,65 (1H, m), 7,55-7,50 (3H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,19-7,11 (2H, m), 3,87 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 2,28-2,18 (1H, m), 0,81 (6H, d, $J = 6,7$ Hz). CL/EM: 381 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,45 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 13: {4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-fenil-1H-pirazol-1-il}acetato de etilo



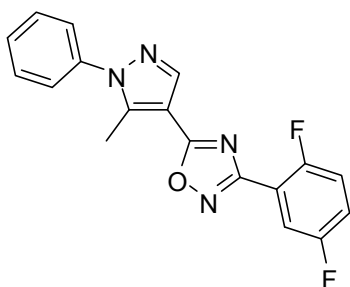
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (0,37 mmol) y clorhidrato de 2-hidrazinilacetato de etilo (46 mg; 0,37 mmol). Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage eluyendo con petróleo que contenía cantidades crecientes de DCM para obtener el **ejemplo 13** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,31 (1H, s), 7,72-7,66 (1H, m), 7,57-7,45 (5H, m), 7,21-7,11 (2H, m), 4,83 (2H, s), 4,22 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). CL/EM: 411 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,00 min (pureza: 96,5 %).

Ejemplo 14: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(5-fenil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



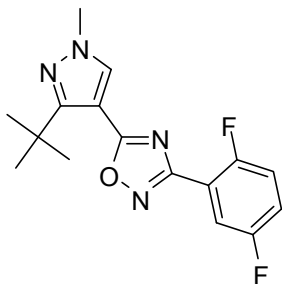
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (0,37 mmol) y oxalato de propilhidrazina (61 mg; 0,37 mmol), para obtener el **ejemplo 14** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,26 (1H, s), 7,71-7,65 (1H, m), 7,57-7,51 (3H, m), 7,48-7,42 (2H, m), 7,20-7,10 (2H, m), 4,02 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,85 (2H, ap sextet, $J = 7,3$ Hz), 0,84 (3H, t, $J = 7,4$ Hz). CL/EM: 367 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,31 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 15: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



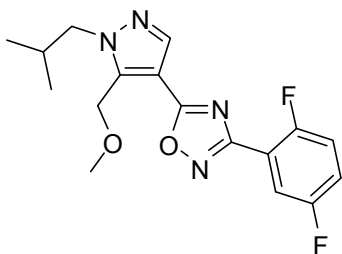
En un vial para microondas, se resuspendió 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (Fluorochem; 145 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y se añadió 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 145 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial para microondas se selló y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se trituro con isopropanol para obtener el **ejemplo 15** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,28 (1H, s), 7,91-7,85 (1H, m), 7,59-7,47 (5H, m), 7,27-7,16 (2H, m), 2,75 (3H, s). CL/EM: 339 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,17 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 16: 5-(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

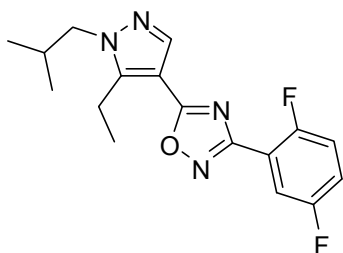


A una solución de ácido de 3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Fulcrum; 55 mg; 0,3 mmol) en MeCN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (80,5 mg; 0,42 mmol) seguido de 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 62 mg; 0,36 mmol) en un vial para microondas y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadió piridina anhidro (2 ml) y el recipiente de reacción se selló y calentó a 150 °C durante 15 min en el microondas. Esta reacción se llevó a cabo dos veces y las mezclas de reacción se combinaron para su procesamiento. Se añadieron H₂O (10 ml) y DCM (10 ml), la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 16** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,87-7,81 (1H, m), 7,27-7,20 (2H, m), 6,96 (1H, s), 4,32 (3H, s), 1,36 (9H, s). CL/EM: 319 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,49 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 17: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



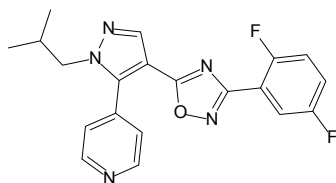
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 5** (0,19 mmol) y clorhidrato de isobutilhidrazina (Fluorochem; 24 mg; 0,19 mmol). Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage eluyendo con petróleo que contenía cantidades crecientes de DCM y, a continuación, éter dietílico para obtener el **ejemplo 17** como una goma de color dorado. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,15 (1H, s), 7,87-7,81 (1H, m), 7,26-7,16 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,07 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,43 (3H, s), 2,42-2,33 (1H, m), 0,96 (6H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 349 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,23 min (pureza: 92,9 %).

Ejemplo 18: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(5-etil-1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol

5

10

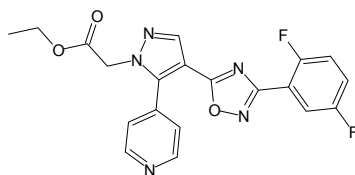
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 6** (0,34 mmol) y clorhidrato de isobutilhidrazina (Fluorochem; 42 mg; 0,34 mmol), para obtener el **ejemplo 18** como un sólido blanquecino. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,11 (1H, s), 7,88-7,81 (1H, m), 7,27-7,15 (2H, m), 3,93 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,14 (2H, c, $J = 7,5$ Hz), 2,39-2,29 (1H, m), 1,32 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 0,97 (6H, d, $J = 6,7$ Hz). CL/EM: 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (método A), tR 4,40 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 19: 4-[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-isobutil-1H-pirazol-5-il]piridina

15

20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (0,37 mmol) y clorhidrato de 2-metilpropilhidrazina (46,1 mg; 0,37 mmol), para obtener el **ejemplo 19** como una goma de color dorado. RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,84 (2 H, dd, $J = 4,6$, 1,6 Hz), 8,28 (1 H, s), 7,68-7,60 (1 H, m), 7,40 (2 H, dd, $J = 4,5$, 1,6 Hz), 7,21-7,10 (2 H, m), 3,88 (2 H, d, $J = 7,5$ Hz), 2,30-2,17 (1 H, m), 0,82 (6 H, d, $J = 6,7$ Hz). CL/EM: 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (método A), tR = 3,84 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 20: {4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il}acetato de etilo

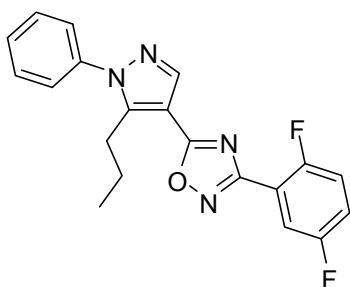
25

30

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (0,95 mmol) y clorhidrato de hidrazinoacetato de etilo (146,9 mg; 0,95 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage, se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El residuo se recrystalizó a partir de iso-propanol para obtener el **ejemplo 20** como un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,84 (2 H, dd, $J = 4,6$, 1,6 Hz), 8,33 (1 H, s), 7,67-7,62 (1 H, m), 7,46-7,43 (2 H, dd, $J = 4,5$, 1,6 Hz), 7,19-7,14 (2 H, m), 4,84 (2 H, s), 4,23 (2 H, c, $J = 7,1$ Hz), 1,27 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz). CL/EM: 412 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (método A), tR = 3,44 min (pureza: 97,7 %).

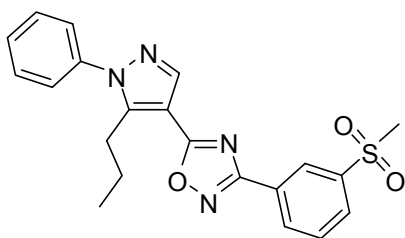
Ejemplo 21: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol

35



5 A una solución de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico (Acros; 69 mg; 0,3 mmol) en MeCN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (80,5 mg; 0,42 mmol) seguido de 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 62 mg; 0,36 mmol) en un vial de microonda y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadió piridina anhidro (2 ml) y el recipiente de reacción se selló y calentó a 150 °C durante 15 min en el microondas. Se añadieron H₂O (10 ml) y DCM (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con isopropanol para obtener el **ejemplo 21** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,28 (1H, s), 7,89-7,83 (1H, m), 7,58-7,44 (5H, m), 7,27-7,14 (2H, m), 3,13-3,04 (2H, m), 1,74-1,60 (2H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz). CL/EM: 367 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,51 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 22: 3-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



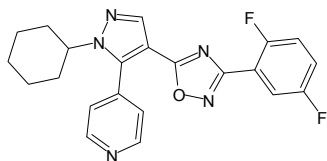
15

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 21**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico (Acros; 69 mg; 0,3 mmol) y el **compuesto intermedio 3** (77 mg; 0,36 mmol), para obtener el **ejemplo 22** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,75 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,29 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,78-7,69 (1H, m), 7,59-7,45 (5H, m), 3,15-3,07 (2H, m), 3,14 (3H, s), 1,74-1,61 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz). CL/EM: 409 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,94 min (pureza: 99,1 %).

20

Ejemplo 23: 5-(1-ciclohexil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

25

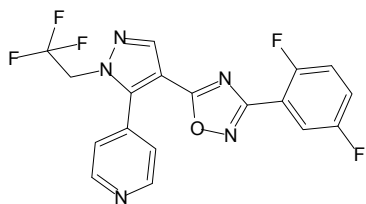


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (0,32 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (Fluorochem; 48,2 mg; 0,32 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se trituró con éter dietílico para obtener el **ejemplo 23** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,85 (2 H, d, J = 4,9 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,66-7,61 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 7,21-7,13 (2 H, m), 3,97-3,87 (1 H, m), 2,10-2,00 (2 H, m), 1,98-1,83 (4 H, m), 1,68 (1 H, s), 1,32-1,17 (3 H, m). CL/EM: 408 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,21 min (pureza: 97,9 %).

30

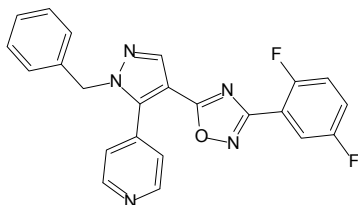
35

Ejemplo 24: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(5-(piridin-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



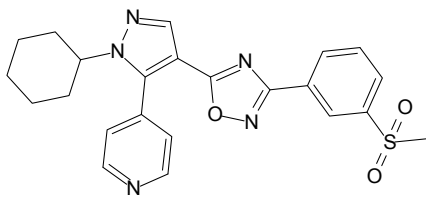
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (0,32 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilhidrazina (52,1 mg; 70 % en peso en agua; 0,32 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se trituró con éter dietílico para obtener el **ejemplo 24** como un sólido blanquecino. RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,88 (2 H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,38 (1 H, s), 7,66-7,60 (1 H, m), 7,42 (2 H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,18 (2 H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,67 (2 H, c, $J = 7,9$ Hz). CL/EM: 408 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR = 3,62 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 25: 4-{1-bencil-4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-5-il}piridina



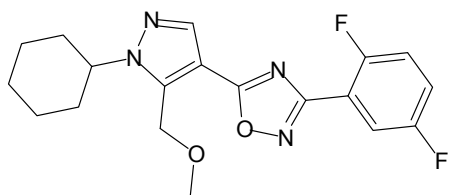
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (0,32 mmol) y diclorhidrato de bencilhidrazina (62,4 mg; 0,32 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se trituró con éter dietílico para obtener el **ejemplo 25** como un sólido blanquecino. RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,79-8,74 (2 H, m), 8,33 (1 H, s), 7,66-7,61 (1 H, m), 7,35-7,27 (5 H, m), 7,21-7,11 (2 H, m), 7,06-7,02 (2 H, m), 5,30 (2 H, s). CL/EM: 416 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR = 3,84 min (pureza: 96,0 %).

Ejemplo 26: 4-(1-ciclohexil-4-[3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-5-il)piridina



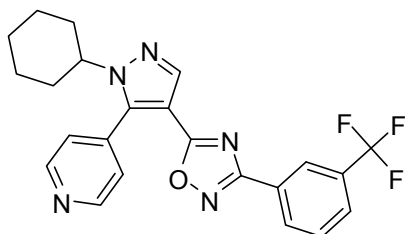
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 4** (0,21 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (Fluorochem; 31,6 mg; 0,21 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se trituró con éter dietílico para obtener el **ejemplo 26** como un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,87 (2 H, dd, $J = 4,4$, 1,6 Hz), 8,60 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,25 (1H, dt, $J = 7,9$, 1,4 Hz), 8,06 (1 H, dt, $J = 7,9$, 1,4 Hz), 7,67 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,40 (2 H, dd, $J = 4,4$, 1,6 Hz), 3,97-3,88 (1 H, m), 3,09 (3 H, s), 2,13-2,01 (2 H, m), 1,92-1,85 (4 H, m), 1,72-1,67 (1 H, m), 1,32-1,18 (3 H, m). CL/EM: 450 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR = 3,64 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 27: 5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



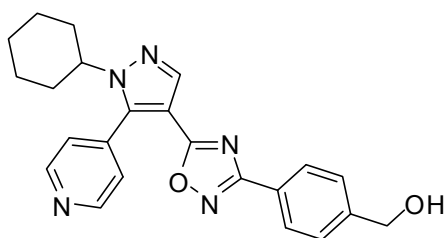
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 5** (0,29 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (Fluorochem; 43,7 mg; 0,29 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se trituró con éter dietílico para obtener el **ejemplo 27** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,14 (1 H, s), 7,83 (1 H, ddd, J = 8,6, 5,3, 2,9 Hz), 7,22-7,14 (2H, m), 5,01 (2 H, s), 4,36-4,25 (1 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,08-1,92 (6 H, m), 1,76 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 1,52-1,24 (3 H, m). CL/EM: 375 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,52 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 28: 4-(1-ciclohexil-4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-5-il)piridina



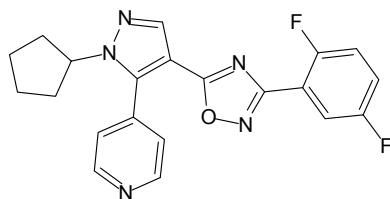
En un vial para microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 7** (200 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y se añadió N'-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidamida (JRD-Flurochemical, 151 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial para microondas se selló y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Se añadieron DCM (5 ml) y agua (5 ml), la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 28** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,87-8,84 (2H, m), 8,28 (2H, s), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,41-7,38 (2H, m), 3,97-3,88 (1H, m), 2,14-1,99 (2H, m), 1,98-1,84 (4H, m), 1,76-1,64 (1H, m), 1,33-1,20 (3H, m). CL/EM: 440 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,55 min (pureza: 97,5 %).

Ejemplo 29: {4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil}metanol



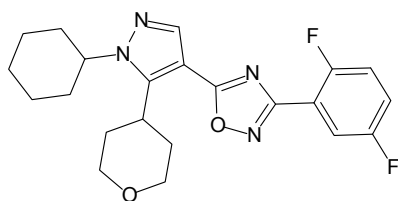
En un vial para microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 7** (200 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y MeCN (2 ml) y se añadió el **compuesto intermedio 8** (123 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial para microondas se selló y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Se añadieron DCM (5 ml) y agua (5 ml), la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 29** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,88-8,81 (2H, m), 8,27 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42-7,38 (2H, m), 4,76 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,96-3,88 (1H, m), 2,09-1,99 (2H, m), 1,95-1,83 (4H, m), 1,75 (1H, t, J = 5,5 Hz), 1,75-1,64 (1H, m), 1,32-1,19 (3H, m). CL/EM: 402 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,41 min (pureza: 95,7 %).

Ejemplo 30: 4-{1-ciclopentil-4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-5-il}piridina



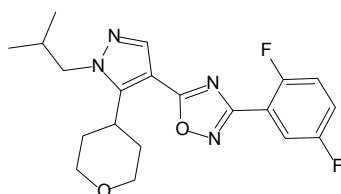
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (0,25 mmol) y clorhidrato de ciclopentilhidrazina (Apollo; 34,0 mg; 0,25 mmol) para obtener el **ejemplo 30** como una goma de color dorado. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,84 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,67-7,62 (1 H, m), 7,41 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,20-7,12 (2 H, m), 4,49 (1 H, p, J = 7,5 Hz), 2,22-2,11 (2 H, m), 2,07-1,94 (4 H, m), 1,70-1,60 (2 H, m). CL/EM: 394 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,07 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 31: 5-[1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



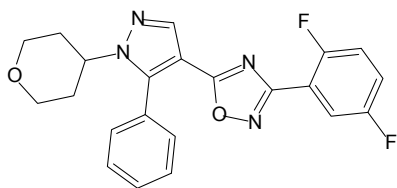
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (0,22 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (Fluorochem; 33,1 mg; 0,22 mmol) para obtener el **ejemplo 31** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,11 (1 H, s), 7,87-7,80 (1 H, m), 7,26-7,13 (2 H, m), 4,29 (1 H, t, J = 11,5, 3,7 Hz), 4,17 (2 H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 3,92 (1 H, t, J = 12,7 Hz), 3,60 (2 H, t, J = 11,7 Hz), 2,39 (2 H, cd, J = 12,6, 4,4 Hz), 2,13-2,00 (2 H, m), 1,96-1,90 (4 H, m), 1,78 (1 H, d, J = 12,7 Hz), 1,70 (2 H, d, J = 13,2 Hz), 1,52-1,22 (3 H, m). CL/EM: 415 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,51 min (pureza: 97,2 %).

Ejemplo 32: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



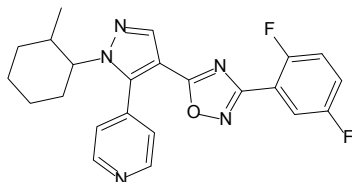
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (0,22 mmol) y clorhidrato de 2-metilpropilhidrazina (Fluorochem; 27,4 mg; 0,22 mmol) para obtener el **ejemplo 32** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (1 H, s), 7,85 (1 H, ddd, J = 8,6, 5,3, 2,9 Hz), 7,27-7,13 (2 H, m), 4,16 (2 H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 3,59-3,43 (3 H, m), 2,71-2,56 (2 H, m), 2,35-2,23 (1 H, m), 1,64-1,59 (2 H, m), 0,98 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 389 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,23 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 33: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[5-fenil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (0,25 mmol) y del **compuesto intermedio 12** (69,0 mg; 0,30 mmol), para obtener el **ejemplo 33** como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,27 (1 H, s), 7,69-7,64 (1 H, m), 7,59-7,54 (3 H, m), 7,45-7,41 (2 H, m), 7,17-7,12 (2 H, m), 4,25-4,19 (1 H, m), 4,07 (2 H, dd, J = 11,8, 4,46 Hz), 3,36 (2 H, t, J = 12,0 Hz), 2,42 (2 H, dd, J = 12,4, 4,7 Hz), 1,80 (2 H, dd, J = 13,1, 3,7 Hz). CL/EM: 409 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,05 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 34: 4-[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-metilciclohexil)-1H-pirazol-5-il]piridina

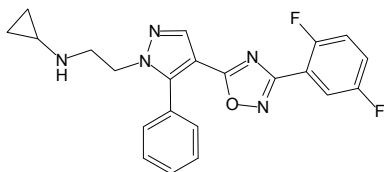


10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (0,25 mmol) y del **compuesto intermedio 13** (34,0 mg; 0,25 mmol). Se aisló una mezcla racémica (43:55) del compuesto del título del **ejemplo 34** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,84-8,84 (2H, m), 8,24* y 8,30[‡] (1H, s), 7,65-7,60 (1H, m), 7,40-7,34 (2H, m), 7,20-7,10 (2H, m), 4,22-4,15* y 3,55-3,45[‡] (1H, m), 2,30-2,15 (1H, m), 2,15-1,99 (1H, m), 1,98-1,75 (3H, m), 1,75-1,62 (1H, m), 1,45-1,20 (3H, m), 1,02-1,35 (1H, m), 0,79* y 0,59[‡] (3H, d, J = 7,2 Hz) (* = isómero mayor, ‡ = isómero menor). CL/EM: 422 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,45 min (pureza: 98,3 %).

20

Ejemplo 35: N-(2-[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-fenil-1H-pirazol-1-il]etil)ciclopropanoamina



Etapas 1: 2-(4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-fenil-1H-pirazol-1-il)etanol

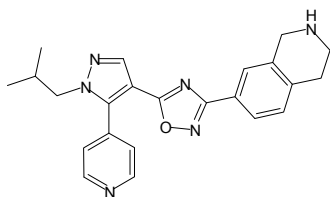
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 1** (3,80 mmol) e hidroxietilhidrazina (69,0 mg; 0,30 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,19 g; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,36 (1H, s), 7,68-7,62 (6H, m), 7,52-7,49 (2H, m), 5,00 (1 H, s), 4,12-3,88 (2 H, m), 3,84-3,79 (2 H, m). CL/EM: 369 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,46 min (pureza: 98,0 %).

Etapas 2: 2-(4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-fenil-1H-pirazol-1-il)etil metanosulfonato

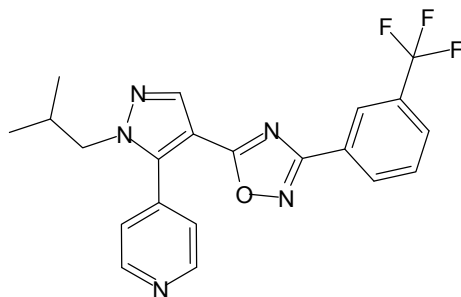
Se añadió cloruro de mesilo (280 µl; 3,6 mmol) a una solución de 2-(4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-fenil-1H-pirazol-1-il)etanol (663 mg; 1,8 mmol), obtenido en la etapa 1, y trietilamina (502 µl; 3,6 mmol) en DCM seco (5 ml) a 0 °C. El tubo se selló y se dejó atemperar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y la fracción orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (785 mg; 97 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,31 (1 H, s), 7,69-7,64 (1 H, m), 7,59-7,81 (3 H, m), 7,50-7,45 (2H, m), 7,21-7,10 (2 H, m), 4,64 (2 H, t, J = 5,2 Hz), 4,38 (2 H, t, J = 5,2 Hz), 2,90 (3 H, s). CL/EM: 447 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,69 min (pureza: 99,4 %).

Etapas 3: N-(2-[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-fenil-1H-pirazol-1-il]etil)ciclopropanoamina

Se añadieron ciclopropilamina (166,2 µl; 2,40 mmol) y trimetilamina (44,6 µl; 0,32 mmol) a 2-(4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-fenil-1H-pirazol-1-il)etil metanosulfonato, obtenido en la etapa 2, (71,4 mg; 0,16 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla se calentó a 65 °C durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en DCM (10 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El producto se redisolvió en metanol y se agitó con carbonato con soporte polímero durante 3 horas. Las microesferas de polímero se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el **ejemplo 35** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,37 (1 H, s), 7,70-7,63 (6 H, m), 7,56-7,53 (2 H, m), 4,13 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,98 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 2,40-2,30 (1 H, m), 1,95 (1 H, tt, J = 6,5, 3,6 Hz), 0,31-0,27 (2H, m), 0,11-0,08 (2 H, m). CL/EM: 408 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR = 12,03 min (pureza: 95,8 %).

Ejemplo 36: 7-[5-(1-isobutil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 5 Se añadió hidruro sódico (11,0 mg; 0,273 mmol) al **compuesto intermedio 16** (52,2 mg; 0,273 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se añadió a una solución del **compuesto intermedio 14** (71,1 mg; 0,260 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante toda la noche. Se añadió un equivalente adicional de hidruro sódico (11,0 mg; 0,273 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas más. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml).
- 10 Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol para obtener el **ejemplo 36** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,83 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (1 H, s), 7,40 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,17 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,07 (2 H, s), 3,88 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 3,17 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 2,86 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 2,27-2,18 (1 H, m), 0,81 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 401 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 3,42 min (pureza: 96,2 %).
- 15

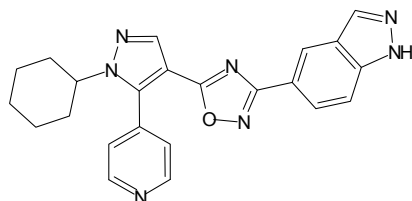
Ejemplo 37: 4-(1-isobutil-4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-5-il)piridina

20

- El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 36**, pero partiendo de N'-hidroxi-3-(trifluorometil)benzenocarbocoximidamida (JRD-Fluorochemical, 55,7 mg; 0,273 mmol) y el **compuesto intermedio 14** (71,1 mg; 0,26 mmol), para obtener el **ejemplo 37** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,85 (2 H, dd, J = 4,7, 1,8 Hz), 8,29 (2 H, d, J = 3,9 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,59 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,41 (2 H, dd, J = 4,6, 1,9 Hz), 3,89 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 2,26-2,22 (1 H, m), 0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz). CL/EM: 414 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,24 min (pureza: 99,2 %).
- 25

Ejemplo 38: 5-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol

30

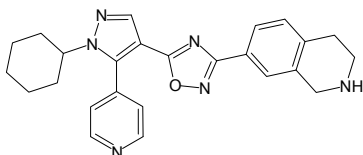


- Se añadió hidruro sódico (31,5 mg; 0,788 mmol) a una solución del **compuesto intermedio 7** (225 mg; 0,75 mmol) y el **compuesto intermedio 15** (139 mg; 0,788 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc y, a continuación,
- 35

metanol al 5 % en DCM. El residuo se trituró con éter dietílico para obtener el **ejemplo 38** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,41 (1 H, s), 8,87 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 8,41 (2 H, d, J = 11,98 Hz), 8,28 (1 H, s), 7,91 (1 H, dd, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,73-7,67 (3 H, m), 4,01-3,94 (1 H, m), 2,02-1,83 (4 H, m), 1,81 (2 H, d, J = 11,1 Hz), 1,64 (1 H, s), 1,27-1,16 (3 H, m). CL/EM: 412 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 3,28 min (pureza: 98,4 %).

5

Ejemplo 39: 7-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



Etapa 1: 7-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidroisoquinolina

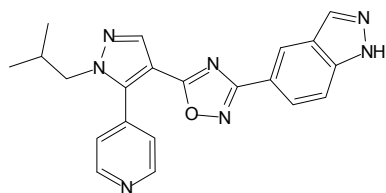
En un vial para microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 7** (200 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y MeCN (2 ml) y se añadió el **compuesto intermedio 16** (142 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial para microondas se selló y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de MeOH para obtener 7-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidroisoquinolina como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,88-8,84 (2 H, m), 8,41-8,37 (1 H, m), 8,28 (1 H, s), 7,96 (1 H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,93-7,89 (1 H, m), 7,41-7,38 (2 H, m), 7,24 (1 H, s), 3,97-3,89 (1 H, m), 3,85-3,77 (2 H, m), 2,80 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,13-2,01 (2 H, m), 1,97-1,82 (4 H, m), 1,72-1,67 (1 H, m), 1,29-1,18 (3 H, m). CL/EM: 425 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,23 min (pureza: 97,8 %).

Etapa 2: 7-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se resuspendió 7-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidroisoquinolina, obtenida en la etapa 1, (24,6 mg; 0,058 mmol) en etanol (10 ml) y DCM (5 ml) y se añadió borohidruro sódico (2,2 mg; 0,058 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el producto se redisolvió en DCM (10 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna 12+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de amonio metanólico 7 M y, a continuación, mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 39** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,86 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 8,38 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 7,73 (1H, s), 7,71 (1H, s) 7,64 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,16 (2 H, s), 4,05-3,90 (1 H, m), 3,21 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 2,94 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 1,95-4,90 (4 H, m), 1,83-1,75 (2 H, m), 1,65-1,59 (1H, m) 1,30-1,20 (3 H, m). CL/EM: 427 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,24 min (pureza: 96,2 %).

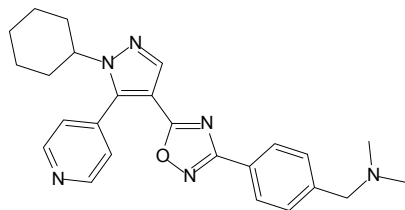
35

Ejemplo 40: 5-[5-(1-isobutil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol



Se añadió hidruro sódico (29,4 mg; 0,735 mmol) a una solución del **compuesto intermedio 14** (191,3 mg; 0,70 mmol) y el **compuesto intermedio 15** (129,5 mg; 0,735 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 3 horas. Se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 40** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,40 (1 H, s), 8,88 (2 H, d, J = 12,0 Hz), 8,41 (1 H, s), 8,39 (1 H, s) 8,28 (1 H, s), 7,91 (1 H, dd, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,74-7,68 (3 H, m), 3,96 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 2,14-2,06 (1 H, m), 0,78 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 386 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,14 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 41: 1-{4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}-N,N-dimetilmetanamina



Etapa 1: 4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}metanol

5 Una solución del **compuesto intermedio 7** (210 mg; 0,662 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió a una solución del **compuesto intermedio 8** (121 mg; 0,662 mmol) en DMF (2 ml) seguido de la adición de carbonato de potasio (100 mg; 0,728 mmol). La reacción se calentó a 180 °C durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con una mezcla de IPA:agua (1:1; 10 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (145 mg; 73 %), que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,88-8,81 (2H, m), 8,27 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42-7,38 (2H, m), 4,76 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,96-3,88 (1H, m), 2,09-1,99 (2H, m), 1,95-1,83 (4H, m), 1,75 (1H, t, J = 5,5 Hz), 1,75-1,64 (1H, m), 1,32-1,19 (3H, m). CL/EM: 402 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,41 min (pureza: 95,7 %).

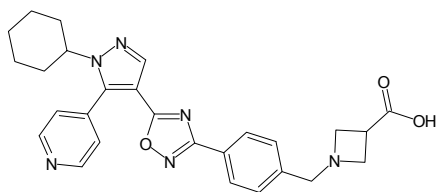
Etapa 2: 4-(5-(1-ciclohexil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64** (etapa 1), pero partiendo de 4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}metanol, obtenido en la etapa 1, (1,92 g; 4,78 mmol), para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,90 g; 99 %) que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,07 (1 H, s), 8,87 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,15 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 4,9 Hz), 3,98-3,89 (1 H, m), 2,09-2,05 (2 H, m), 1,90-1,88 (4 H, m), 1,70-1,69 (1 H, m), 1,28-1,26 (3 H, m).

Etapa 3: 1-[4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]-N,N-dimetilmetanamina

25 Se añadió cianoborohidruro sódico (8,3 mg; 0,135 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido en la etapa 2 (50 mg; 0,124 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (19,8 mg; 0,248 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml), DCM (1 ml) y ácido acético (75 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y, a continuación, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 41** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,86-8,83 (2H, m), 8,27 (1H, s), 7,94 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,42-7,37 (4H, m), 3,97-3,88 (1H, m), 3,49 (2H, s), 2,48-2,31 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,13-2,00 (2H, m), 1,95-1,84 (3H, m), 1,69 (1H, s), 1,32-1,17 (3H, m). CL/EM: 429 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 4,40 min (pureza: 97,7 %).

Ejemplo 42: ácido 1-[4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil]azetidín-3-carboxílico

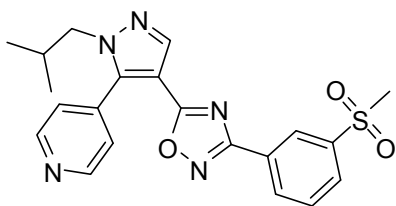


35

Se añadió cianoborohidruro sódico (31,5 mg; 0,501 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en el **ejemplo 41** (etapa 2), (182 mg; 0,456 mmol) y ácido de 3-azetidincarboxílico (92,1 mg; 0,911 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (75 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recrystalizó a partir de DMSO y se trituró con metanol para obtener el **ejemplo 42** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,83 (2 H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz), 8,38 (1 H, s), 7,87 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (2 H, dd, J = 4,6, 1,6 Hz), 7,48 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,00-3,78 (3 H, m), 3,59 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 3,49-3,40 (2 H, m), 3,20 (1H, c), 1,95-1,88 (4 H, m), 1,87-1,72 (2 H, m), 1,64-1,58 (1 H, m), 1,3-1,18 (3 H, m). CL/EM: 485 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,32 min (pureza: 96,3 %).

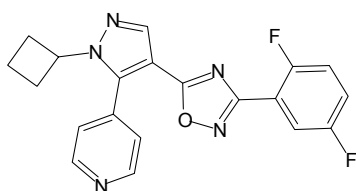
45

Ejemplo 43: 4-(1-isobutil-4-[3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-5-il)piridina



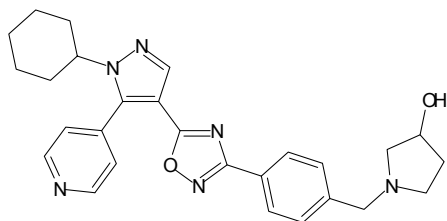
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 36**, pero partiendo del **compuesto intermedio 3** (58,5 mg; 0,273 mmol) y el **compuesto intermedio 14** (71,1 mg; 0,26 mmol), para obtener el **ejemplo 43** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,87-8,83 (2 H, m), 8,47-8,39 (2 H, m), 8,26 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,88 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,71-7,67 (2 H, m), 3,96 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 3,31 (3 H, s), 2,13-2,04 (1 H, m), 0,77 (6 H, d, J = 6,6 Hz). CL/EM: 424 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R = 3,67 min (pureza: 98,0 %).

Ejemplo 44: 4-{1-ciclobutil-4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-5-il}piridina



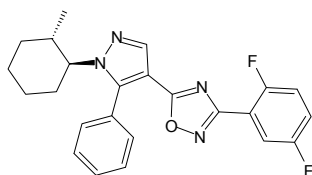
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 10**, pero partiendo del **compuesto intermedio 2** (0,25 mmol) y clorhidrato de ciclobutilhidrazina (PharmLab; 30,5 mg; 0,25 mmol) para obtener el **ejemplo 44** como un sólido de color marrón. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,86 (2 H, d, J = 4,9 Hz), 8,33 (1 H, s), 7,70-7,65 (1 H, m), 7,41 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 7,23-7,14 (2 H, m), 4,70-4,59 (1 H, m), 2,91-2,79 (2 H, m), 2,40-2,31 (2 H, m), 1,97 (1 H, c, J = 10,5 Hz), 1,89-1,71 (1 H, m). CL/EM: 380 (M+H)⁺. HPLC (método C), t_R = 18,30 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 45: 1-{4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}pirrolidin-3-ol



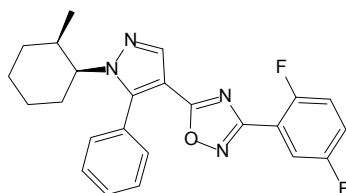
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 42**, pero usando 3-pirrolidinol (79,4 mg; 0,911 mmol). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 45** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,87 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,41 (1 H, s), 7,87 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,67 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,49 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,71 (1 H, d, J = 4,5 Hz), 4,28-4,20 (1H, m), 4,04-3,95 (1H, m), 3,62 (2H, dd, J = 7,7, 13,5), 2,71 (1 H, dd, J = 9,6, 6,2 Hz), 2,63-2,55 (1 H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34 (1 H, dd, J = 9,7, 3,8 Hz), 2,05-1,89 (5 H, m), 1,85-1,79 (2 H, m), 1,69-1,55 (2 H, m), 1,30-1,20 (3 H, m). CL/EM: 471 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R = 2,24 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 46: 3-(2,5-difluorofenil)-5-{1-[(1S,2S)-2-metilciclohexil]-5-fenil-1H-pirazol-4-il}-1,2,4-oxadiazol



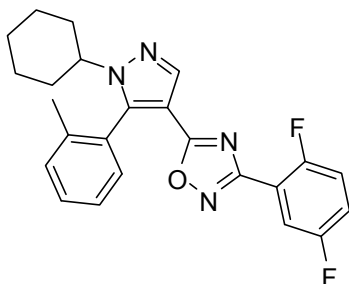
Se añadió hidruro sódico (10,4 mg; 0,260 mmol) a una solución de 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 44,8 mg; 0,260 mmol) y el **compuesto intermedio 17** (85,3 mg; 0,273 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 6,25 horas. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 46** como una goma transparente, junto con 3-(2,5-difluorofenil)-5-{1-[(1S,2R)-2-metilciclohexil]-5-fenil-1H-pirazol-4-il}-1,2,4-oxadiazol (**ejemplo 47** a continuación). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,29 (1 H, s), 7,71-7,65 (1 H, m), 7,55-7,50 (3 H, m), 7,42-7,37 (2 H, m), 7,19-7,10 (2 H, m), 3,59-3,52 (1 H, m), 2,24-2,13 (1 H, m), 2,11-1,75 (5 H, m), 1,43-1,16 (2 H, m), 1,00-0,89 (1 H, m), 0,60 (3 H, d, J = 6,8 Hz). CL/EM: 421 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,96 min (pureza: 93,2 %).

Ejemplo 47: 3-(2,5-difluorofenil)-5-{1-[(1S,2R)-2-metilciclohexil]-5-fenil-1H-pirazol-4-il}-1,2,4-oxadiazol



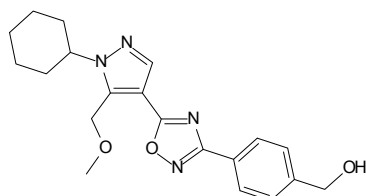
Se aisló el compuesto del título a partir de la reacción descrita anteriormente para la síntesis de 3-(2,5-difluorofenil)-5-{1-[(1S,2S)-2-metilciclohexil]-5-fenil-1H-pirazol-4-il}-1,2,4-oxadiazol. El **ejemplo 47** se aisló como una goma transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,22 (1 H, s), 7,70-7,64 (1 H, m), 7,56-7,50 (3 H, m), 7,44-7,38 (2 H, m), 7,19-7,09 (2 H, m), 4,27-4,22 (1 H, m), 2,31-2,20 (1 H, m), 2,07-1,98 (1 H, m), 1,96-1,85 (1 H, m), 1,82-1,50 (3 H, m), 1,43-1,33 (3 H, m), 0,80 (3 H, d, J = 2 Hz). CL/EM: 421 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR = 20,75 min (pureza: 83,2 %).

Ejemplo 48: 5-[1-ciclohexil-5-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

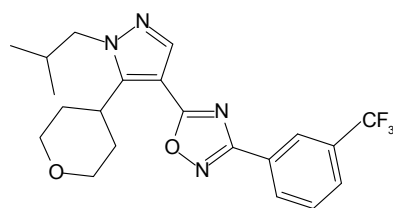


Etapas 1: 2-(3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-o-toliletanona
Una solución de 3-oxo-3-o-tolilpropanoato de etilo (0,44 ml; 2,5 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 215 mg; 1,25 mmol) en tolueno (1,5 ml) se calentó a 120 °C durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El residuo se trituró con petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 11,62[±] (1H, sa), 7,82-7,74 (1H, m), 7,55-7,12 (6H, m), 5,95[±] (1H, s), 4,68^{*} (2H, s), [2,58, 2,55 y 2,47] (3H, s) (compuesto aislado como mezcla de formas ceto y enol y mezcla de rotámeros, * = forma ceto, [±] = forma enol). CL/EM: 315 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR = 4,28 min (pureza: 98,4 %).

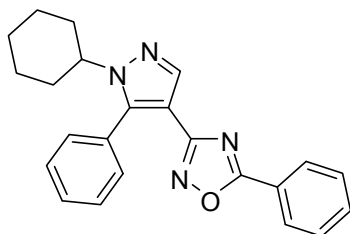
Etapas 2: 5-[1-ciclohexil-5-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol
A una solución de 2-(3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-o-toliletanona (115 mg; 0,37 mmol), obtenida en la etapa 1, en tolueno (2,5 ml) se añadió DMF·DMA (70 □l) y PPTS (10 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 7 horas. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en etanol (2,3 ml) y agua (0,23 ml). La solución se añadió a una mezcla de clorhidrato de ciclohexilhidrazina (Fluorochem; 56 mg; 0,37 mmol) y acetato sódico (61 mg; 0,74 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas y, a continuación, se diluyó con DCM (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 48** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,28 (1H, s), 7,68-7,62 (1H, m), 7,50-7,30 (3H, m), 7,22-7,08 (3H, m), 3,80-3,70 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,13-1,82 (6H, m), 1,68-1,62 (1H, m), 1,31-1,15 (3H, m). CL/EM: 421 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 4,95 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 49: (4-{5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol

5 Se añadió hidruro sódico (294,0 mg; 7,35 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 18** (1,77 g; 7,00 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (1,22 g; 7,35 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 19 horas a 130 °C. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 40+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 49** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,16-8,11 (3 H, m), 7,50 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,79 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,35-4,28 (1 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,09-1,90 (6 H, m), 1,82-1,73 (2 H, m), 1,52-1,25 (3 H, m). CL/EM: 369 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,87 min (pureza: 97,9 %).

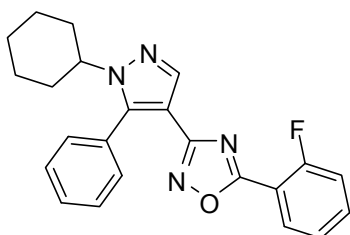
Ejemplo 50: 5-[1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol

20 Se añadió hidruro sódico (11 mg; 0,273 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 19** (72,9 mg; 0,260 mmol) y N'-hidroxi-3-(trifluorometil)benzenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical, 55,7 mg; 0,273 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 2 horas a 130 °C. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de etanol para obtener el **ejemplo 50** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,44 (1 H, s), 8,35 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1 H, s), 7,78 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,66 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 4,19-4,13 (2 H, m), 4,06 (2 H, d), 3,60-3,43 (3 H, m), 2,69 (2 H, cd, J = 12,6, 4,5 Hz), 2,36-2,21 (1 H, m), 1,65-1,59 (2 H, m), 0,98 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 421 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,58 min (pureza: 97,4 %).

Ejemplo 51: 3-(1-ciclohexil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol

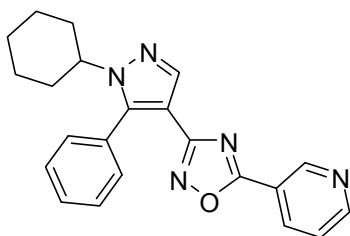
35 En un vial para microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 9** (190 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y se añadió benzoato de metilo (0,09 ml; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial para microondas se selló y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 2 horas y, a continuación, se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con isopropanol y se secó para obtener el **ejemplo 51** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,19 (1H, s), 8,08-8,03 (2H, m), 7,59-7,43 (8H, m), 4,01-3,91 (1H, m), 2,13-1,83 (6H, m), 1,71-1,58 (1H, m), 1,31-1,14 (3H, m). CL/EM: 371 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 4,98 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 52: 3-(1-ciclohexil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



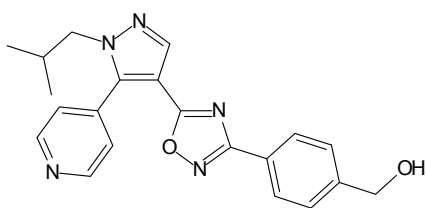
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 9** (190 mg; 0,67 mmol) y 2-fluorobenzoato de metilo (Avocado; 0,94 ml; 0,74 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El residuo se trituró con isopropanol para obtener el **ejemplo 52** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,18 (1H, s), 8,07-8,01 (1H, m), 7,58-7,50 (4H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,30-7,19 (2H, m), 4,01-3,93 (1H, m), 2,11-1,98 (2H, m), 1,96-1,80 (4H, m), 1,69-1,63 (1H, m), 1,31-1,18 (3H, m). CL/EM: 389 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,61 min (pureza: 93,6 %).

Ejemplo 53: 3-[3-(1-ciclohexil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridina



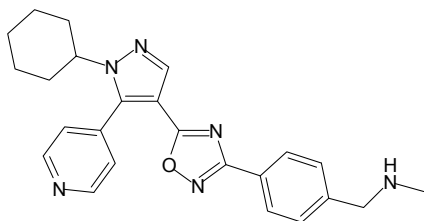
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 9** (190 mg; 0,67 mmol) y nicotinato de metilo (101 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 53** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 9,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 4,9, 1,7 Hz), 8,32 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 8,18 (1H, s), 7,54-7,51 (3H, m), 7,46-7,40 (3H, m), 4,01-3,92 (1H, m), 2,12-1,98 (2H, m), 1,96-1,80 (4H, m), 1,71-1,60 (1H, m), 1,31-1,15 (3H, m). CL/EM: 372 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,24 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 54: {4-[5-(1-isobutil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}metanol



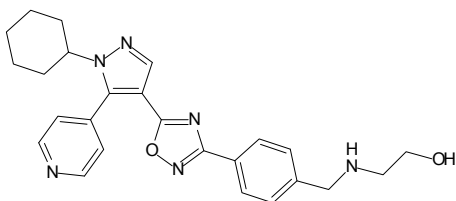
25 Se añadió hidruro sódico (231,0 mg; 5,78 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 14** (1,50 g; 5,50 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (0,96 g; 5,78 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 3 horas a 130 °C. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna 40+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 54** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,85-8,82 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 8,28 (1 H, s), 7,98 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (2 H, d, 4,4 Hz), 4,76 (2 H, s), 3,88 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 2,24 (1 H, dt, J = 13,8, 6,9 Hz), 1,78 (1 H, s), 0,82 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 376 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R = 3,06 min (pureza: 96,3 %).

Ejemplo 55: 1-{4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}-N-metilmetanamina



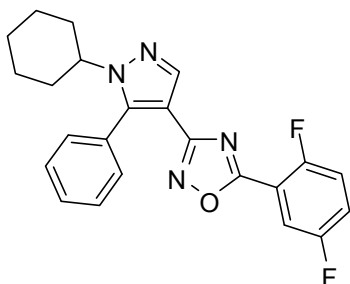
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 42**, pero usando clorhidrato de metilamina (61,5 mg; 0,911 mmol). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 55** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,83 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 8,37 (2 H, d, J = 4,5 Hz), 7,93 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,64-7,60 (4 H, m), 4,08 (2 H, s), 3,99-3,88 (1 H, m), 2,54 (3H, s), 1,95-1,88 (4 H, m), 1,85-1,71 (2 H, m), 1,65-1,58 (1 H, m), 1,27-1,15 (3 H, m). CL/EM: 415 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR = 13,16 min (pureza: 96,1 %).

10 **Ejemplo 56: 2-({4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}amino)etanol**



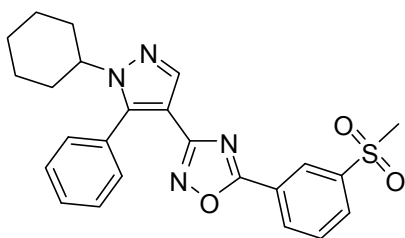
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 42**, pero usando etanolamina (55,7 mg; 0,911 mmol). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 56** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,79 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 8,38 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 7,86 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,60-7,51 (4 H, m), 3,92-3,89 (1 H, m), 3,61 (2 H, t, J = 5,4 Hz), 2,83 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 2,54 (1 H, s), 1,90-1,85 (4 H, m), 1,85-1,69 (2H, m), 1,57-1,51 (1 H, m), 1,22-1,10 (3 H, m). CL/EM: 445 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR = 12,91 min (pureza: 96,3 %).

20 **Ejemplo 57: 3-(1-ciclohexil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol**



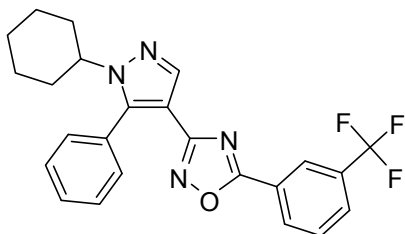
25 A una solución de ácido 2,5-difluorobenzoico (Fluorochem; 48 mg; 0,3 mmol) en MeCN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (80,5 mg; 0,42 mmol) seguido del **compuesto intermedio 9** (102 mg; 0,36 mmol) en un vial para microondas y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadió piridina anhidro (2 ml) y el recipiente de reacción se selló y calentó a 150 °C durante 45 min en el microondas. Esta reacción se llevó a cabo dos veces y las mezclas de reacción se combinaron para su procesamiento. Los solventes se eliminaron al vacío y se añadieron H₂O (10 ml) y DCM (10 ml). La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el
30 solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con isopropanol y se secó para obtener el **ejemplo 57** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,17 (1H, s), 7,75-7,69 (1H, m), 7,54-7,51 (3H, m), 7,45-7,41 (2H, m), 7,27-7,14 (2H, m), 4,02-3,92 (1H, m), 2,12-1,98 (2H, m), 1,96-1,79 (4H, m), 1,71-1,61 (1H, m), 1,32-1,14 (3H, m). CL/EM: 407 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 4,63 min (pureza: 97,6 %).

35 **Ejemplo 58: 3-(1-ciclohexil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-5-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol**



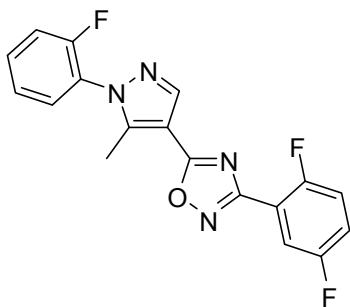
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 57**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 9** (102 mg; 0,36 mmol) y ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (Apollo; 60 mg; 0,3 mmol) para obtener el **ejemplo 58** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,65 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,18 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,59-7,49 (3H, m), 7,45-7,41 (2H, m), 4,02-3,92 (1H, m), 3,10 (3H, s), 2,14-1,96 (2H, m), 1,96-1,79 (4H, m), 1,72-1,57 (1H, m), 1,34-1,13 (3H, m). CL/EM: 449 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,18 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 59: 3-(1-ciclohexil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol



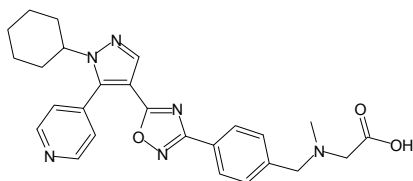
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 57**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 9** (102 mg; 0,36 mmol) y ácido 3-(trifluorometil)benzoico (Fluorochem; 57 mg; 0,3 mmol) para obtener el **ejemplo 59** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,32 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,18 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,55-7,52 (3H, m), 7,45-7,41 (2H, m), 4,01-3,92 (1H, m), 2,12-1,97 (2H, m), 1,96-1,79 (4H, m), 1,74-1,57 (1H, m), 1,30-1,17 (3H, m). CL/EM: 439 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 4,94 min (pureza: 97,8 %).

Ejemplo 60: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



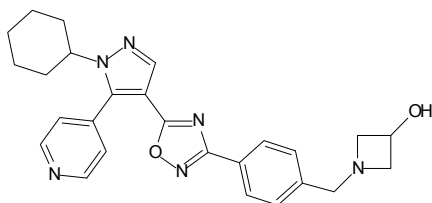
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 10** (157 mg; 0,67 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochem; 127 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 60** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,32 (1H, s), 7,89-7,84 (1H, m), 7,57-7,49 (2H, m), 7,39-7,27 (2H, m), 7,27-7,14 (2H, m), 2,65 (3H, s). CL/EM: 357 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,13 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 61: N-{4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicina



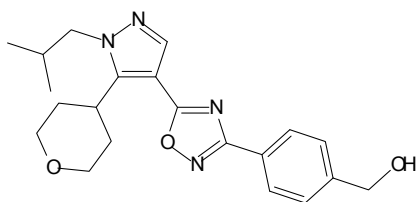
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 42**, pero usando ácido 2-metilaminoacético (81,2 mg; 0,911 mmol). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 61** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,85 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,39 (1 H, s), 7,90 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,55 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,00-3,95 (1H, m), 3,87 (2 H, s), 3,26 (2H, s), 2,38 (3 H, s), 1,99-1,88 (4H, m), 1,85-1,78 (2H, m), 1,69-1,60 (1H, m), 1,30-1,15 (3 H, m). CL/EM: 473 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,50 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 62: 1-{4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}azetidin-3-ol



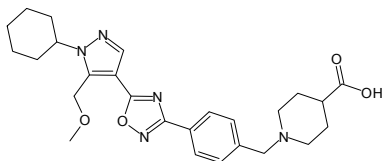
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 42**, pero usando clorhidrato de 3-azetidinol (66,6 mg; 0,911 mmol). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 62** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,87 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 8,41 (1 H, s), 7,86 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 7,44 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 5,33 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 4,24-4,18 (1H, c, J = 5,6 Hz), 4,02-3,96 (1H, m), 3,63 (2 H, s), 3,52 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 2,80 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 1,98-1,89 (4 H, m), 1,85-1,78 (2 H, m), 1,68-1,60 (1H, m), 1,31-1,22 (3 H, m). CL/EM: 457 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 2,21 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 63: (4-{5-[1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol



Se añadió hidruro sódico (65,1 mg; 1,63 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 19** (434,6 mg; 1,55 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (270,5 mg; 1,628 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 900 minutos a 130 °C. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol para obtener el **ejemplo 63** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (1 H, s), 7,50 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,77 (2 H, d, J = 3,8 Hz), 4,15 (2 H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 4,04 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 3,58-3,52, (2H, m), 3,49-3,40 (1 H, m), 2,77-2,64 (3 H, m), 2,34-2,20 (1 H, m), 1,61-1,58 (2H, m), 0,97 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 383 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR = 3,47 min (pureza: 99,9 %).

Ejemplo 64: ácido 1-(4-[5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)piperidin-4-carboxílico



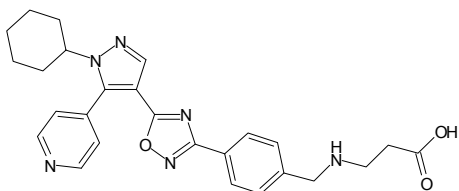
Etapa 1: 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

El **ejemplo 49** (1,25 g; 3,40 mmol) se disolvió en dioxano (50 ml) y se añadió dióxido de manganeso (12,5 mg; 42,3 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante toda la noche y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de petróleo/éter dietílico para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,22 g; 97 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 10,11 (1 H, s), 8,33 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,02 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,32 (1 H, td, J = 10,3, 4,9 Hz), 3,44 (3 H, s), 2,07-1,93 (6 H, m), 1,76 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 1,52-1,25 (3 H, m). CL/EM: 367 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 4,36 min (pureza: 97,7 %).

Etapa 2: ácido 1-(4-[5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)piperidin-4-carboxílico

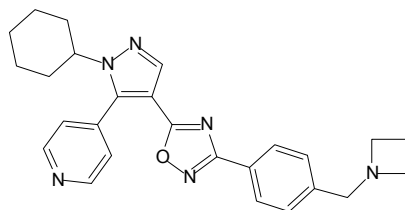
Se añadió cianoborohidruro sódico (32,5 mg; 0,517 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido en la etapa 1 (172 mg; 0,47 mmol) y ácido isonipecótico (121,4 mg; 0,94 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml) y ácido acético (80,7 µl; 0,141 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 64** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,23 (1 H, s), 8,04 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,02 (2 H, s), 4,44-4,34 (1 H, m), 3,56 (2 H, s), 3,34 (3H, s), 2,78 (2 H, d, J = 11,0 Hz), 2,26-2,17 (1 H, m), 2,06 (2 H, t, J = 11,2 Hz), 1,96-1,76 (8 H, m), 1,71 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 1,66-1,52 (2 H, m), 1,53-1,37 (2 H, m), 1,25 (1 H, t, J = 13,0 Hz). CL/EM: 480 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR = 2,39 min (pureza: 96,7 %).

Ejemplo 65: N-{4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-beta-alanina

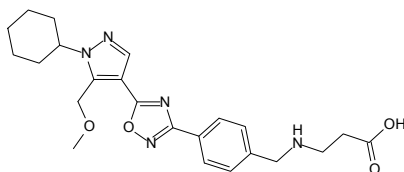


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 42** pero utilizando β-alanina (81,2 mg; 0,911 mmol) para obtener el **ejemplo 65** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,85 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 8,39 (1 H, s), 7,90 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 7,56 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,04-3,90 (3 H, m), 2,83 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,34 (2 H, t, J = 6,59 Hz), 1,99-1,88 (4 H, m), 1,88-1,78 (2 H, m), 1,65-1,58 (1 H, m), 1,30-1,20 (3 H, m). CL/EM: 473 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,27 min (pureza: 98,5 %).

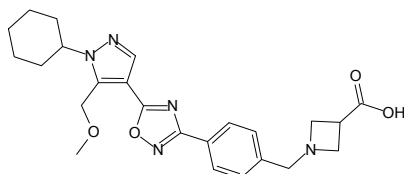
Ejemplo 66: 4-(4-{3-[4-(azetidin-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)piridina



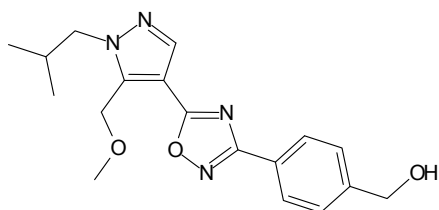
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 42**, pero utilizando clorhidrato de azetidina (93,8 mg; 0,911 mmol). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 66** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,86 (2 H, d, J = 4,9 Hz), 8,40 (1 H, s), 7,86 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,67 (2 H, d, J = 5,0 Hz), 7,45 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 4,02-3,90 (1H, m), 3,60 (2 H, s), 3,16 (4 H, t, J = 6,9 Hz), 2,05-1,89 (6 H, m), 1,84-1,78 (2 H, m), 1,66-1,60 (1 H, m), 1,30-1,19 (3 H, m). CL/EM: 473 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR = 13,66 min (pureza: 96,5 %).

Ejemplo 67: N-(4-{5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alanina

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64**, pero utilizando β -alanina (83,7 mg; 0,94 mmol) para obtener el **ejemplo 67** como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,25 (1 H, s), 8,07 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,59 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,05 (2 H, s), 4,45-4,38 (1 H, m), 3,88 (2 H, s), 3,38 (3 H, s), 2,80 (2 H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,39 (2 H, t, $J = 6,7$ Hz), 1,95-1,84 (6 H, m), 1,78-1,69 (1 H, m), 1,55-1,40 (2 H, m), 1,35-1,26 (1 H, m). CL/EM: 440 (M+H) $^+$. HPLC (método C), tR = 17,22 min (pureza: 98,1 %).

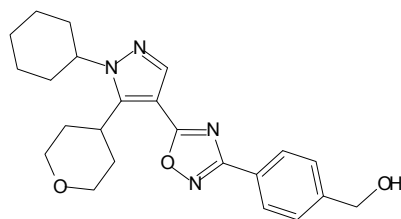
Ejemplo 68: ácido 1-(4-{5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)azetidín-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64**, pero utilizando ácido 3-azetidincarboxílico (95,0 mg; 0,94 mmol) para obtener el **ejemplo 68** como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,23 (1 H, s), 8,04 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,52 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,01 (2 H, s), 4,42-4,32 (1 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,52 (2 H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,38-3,31 (5 H, m), 3,28-3,19 (1 H, m), 1,93-1,79 (6 H, m), 1,75-1,68 (1 H, m), 1,50-1,39 (2 H, m), 1,30-1,20 (1 H, m). CL/EM: 452 (M+H) $^+$. HPLC (método G), tR = 2,47 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 69: (4-{5-[1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol

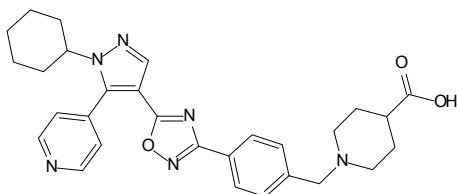
25 Se añadió hidruro sódico (0,23 g; 5,88 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 21** (1,27 g; 5,60 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (0,98 g; 5,88 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 60 minutos a 130 °C. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 69** como un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl $_3$, 400MHz) δ 8,16-8,11 (3 H, m), 7,51 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,02 (2 H, s), 4,79 (2 H, s), 4,07 (2 H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,43 (3 H, s), 2,43-2,32 (1 H, m), 1,82 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz), 0,96 (6 H, d, $J = 6,7$ Hz). CL/EM: 343 (M+H) $^+$. HPLC (método C), tR = 15,47 min (pureza: 94,5 %).

Ejemplo 70: (4-{5-[1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol



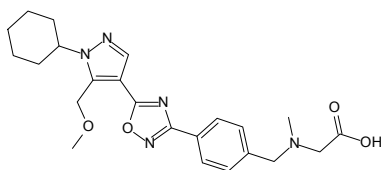
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 69**, pero partiendo del **compuesto intermedio 20** (796,7 mg; 2,60 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (453,7 mg; 2,73 mmol), para obtener el **ejemplo 70** como un sólido de color blanco (750 mg; 70 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (1 H, s), 7,52 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,79 (2 H, s), 4,32-4,24 (1 H, m), 4,17 (2 H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 3,96-3,85 (1 H, m), 3,61 (2 H, t, J = 11,7 Hz), 2,44 (2 H, dd, J = 12,8, 4,4 Hz), 2,13-2,00 (2 H, m), 1,99-1,90 (4 H, m), 1,82-1,68 (4 H, m), 1,55-1,23 (3 H, m). CL/EM: 409 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R = 3,85 min (pureza: 95,4 %).

Ejemplo 71: ácido 1-{4-[5-(1-ciclohexil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}piperidin-4-carboxílico



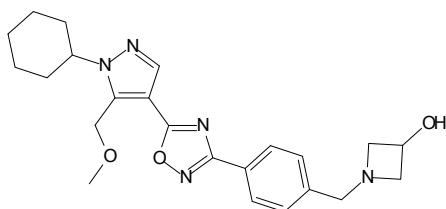
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 42**, pero usando ácido *iso*-nipecótico (117,7 mg; 0,911 mmol). El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 71** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,85-8,82 (2 H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz), 8,38 (1 H, s), 7,86 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (2 H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz), 7,48 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 3,99-3,90 (1 H, m), 3,55 (2 H, s), 2,80-2,70 (2 H, m), 2,25-2,16 (1 H, m), 2,09-1,98 (2 H, m), 1,98-1,88 (4 H, m), 1,82-1,79 (4 H, m), 1,63-1,50 (3 H, m), 1,30-1,15 (3 H, m). CL/EM: 513 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R = 2,44 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 72: N-(4-{5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



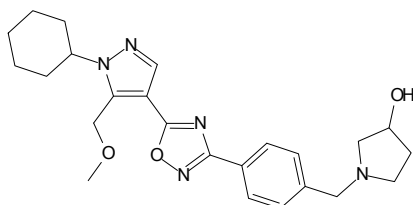
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64**, pero utilizando ácido 2-metilaminoacético (83,7 mg; 0,94 mmol) para obtener el **ejemplo 72** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,22 (1 H, s), 8,11 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,00 (2 H, s), 4,42-4,32 (1 H, m), 4,14 (2 H, s), 3,36-3,34 (5 H, m), 2,59 (3 H, s), 1,92-1,79 (6 H, m), 1,70 (1 H, d, J = 12,7 Hz), 1,50-1,34 (2 H, m), 1,29-1,14 (1 H, m). CL/EM: 440 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R = 2,59 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 73: 1-(4-{5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)azetidin-3-ol



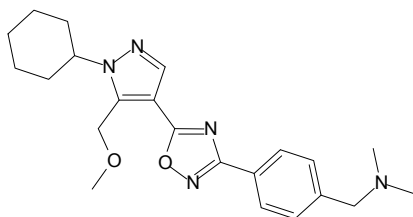
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64**, pero utilizando clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (103,0 mg; 0,94 mmol) para obtener el **ejemplo 73** como un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (1 H, s), 8,09 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,49 (1 H, t, J = 5,9 Hz), 4,32-4,28 (1 H, m), 3,71-3,65 (4 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,99-2,94 (2 H, m), 2,05-1,90 (6 H, m), 1,80-1,70 (1 H, m), 1,53-1,28 (3 H, m). CL/EM: 424 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,33 min (pureza: 99,0 %).

Ejemplo 74: 1-(4-{5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)pirrolidin-3-ol



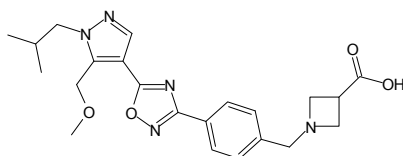
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64**, pero utilizando 3-pirrolidinol (76,1 µl; 0,94 mmol) para obtener el **ejemplo 74** como un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,14 (1 H, s), 8,09 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,37-4,27 (2 H, m), 3,71 (2 H, s), 3,42 (3 H, s), 2,90 (1 H, td, J = 8,6, 5,1 Hz), 2,70 (1 H, d, J = 10,2 Hz), 2,57 (1 H, dd, J = 10,1, 5,1 Hz), 2,37-2,30 (1 H, m), 2,29-2,18 (1 H, m), 2,05-1,90 (6 H, m), 1,83-1,73 (2 H, m), 1,50-1,23 (3 H, m). CL/EM: 438 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,35 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 75: 1-(4-{5-[1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilmetanamina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64**, pero utilizando clorhidrato de dimetilamina (76,7 mg; 0,94 mmol) para obtener el **ejemplo 75** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,15-8,07 (3 H, m), 7,46 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,35-4,27 (1 H, m), 3,51 (2 H, s), 3,42 (3 H, s), 2,28 (6 H, s), 2,07-1,89 (6 H, m), 1,76 (1 H, d, J = 12,9 Hz), 1,47-1,27 (3 H, m). CL/EM: 396 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 4,17 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 76: ácido 1-(4-{5-[1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)azetidín-3-carboxílico



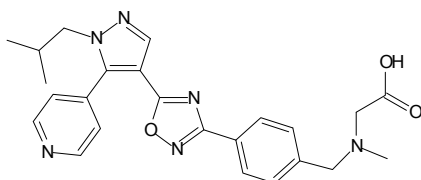
Etapas 1: 4-{5-[1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzaldehído

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64** (etapa 1), pero partiendo del **compuesto intermedio 69** (907,4 mg; 2,65 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (880,0 mg; 97 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 10,10 (1 H, s), 8,33 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,05 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,02 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 3,47 (3 H, s), 2,44-2,33 (1 H, m), 0,97 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 341 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR = 19,39 min (pureza: 92,4 %).

Etapas 2: ácido 1-(4-{5-[1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)azetidín-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64** (etapa 2), pero partiendo de 4-{5-[1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzaldehído, obtenido en la etapa 1, (170,2 mg; 0,50 mmol) y usando ácido 3-azetidincarboxílico (101,1 mg; 1,0 mmol) para obtener el **ejemplo 76** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,14-8,11 (3 H, m), 7,56 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,99 (2 H, s), 4,17 (2 H, s), 4,13-4,09 (2 H, m), 4,05 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 3,97 (2 H, t, J = 9,3 Hz), 3,43-3,38 (4 H, m), 2,41-2,32 (1 H, m), 0,95 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 426 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,32 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 77: N-{4-[5-(1-isobutil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicina



10

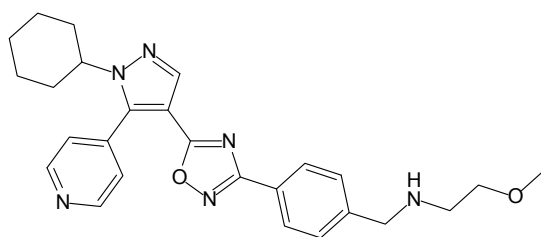
Etapla 1: 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64** (etapa 1), pero partiendo del **compuesto intermedio 54** (1,07 g; 2,85 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,03 g; 96 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 10,07 (1 H, s), 8,86 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,29 (1 H, s), 8,16 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (2 H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz), 3,89 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 2,29-2,20 (1 H, m), 0,83 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 374 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,63 min (pureza: 95,3 %).

Etapla 2: N-{4-[5-(1-isobutil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 64** (etapa 2), pero partiendo de 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido en la etapa 1, (56,0 mg; 0,15 mmol) y usando ácido 2-metilaminoacético (26,7 mg; 0,30 mmol) para obtener el **ejemplo 77** como un sólido de color blanco (40,0 mg; 89 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,83 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 8,26 (1 H, s), 7,98 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 4,08 (2 H, s), 3,88 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 3,42 (2 H, s), 2,64 (3 H, s), 2,23 (1 H, dt, J = 13,7, 6,9 Hz), 0,82 (6 H, d, J = 6,6 Hz). CL/EM: 447 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 2,24 min (pureza: 98,9 %).

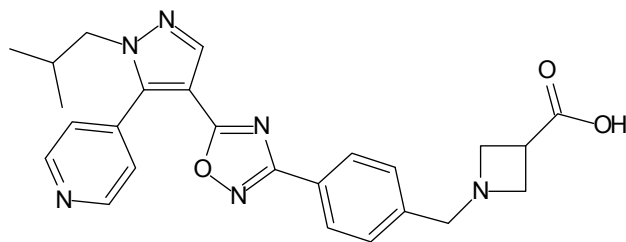
Ejemplo 78: N-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-2-metoxietanamina



30

Se añadió cianoborohidruro sódico (31,5 mg; 0,501 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (182 mg; 0,456 mmol), obtenido como se describe en la etapa 2 del **ejemplo 41** y metoxietilamina (68,4 mg; 0,911 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (75 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 78** como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,85-8,82 (2 H, m), 8,26 (1 H, s), 7,93 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,42-7,38 (4 H, m), 3,97-3,87 (1 H, m), 3,86 (2 H, s), 3,54-3,49 (2 H, m), 3,35 (3 H, d, J = 1,1 Hz), 2,82-2,77 (2 H, m), 2,13-1,99 (2 H, m), 1,95 – 1,82 (3 H, m), 1,79-1,60 (3 H, m), 1,33-1,17 (2 H, m). CL/EM: 459 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 3,39 min (pureza: 96,0 %).

Ejemplo 79: ácido 1-(4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico



Etapa 1: 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

Se añadió hidruro sódico (0,23 g; 5,78 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 14** (1,5 g; 5,50 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (0,96 g; 5,78 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 180 minutos a 130 °C. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 40+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,85-8,82 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 8,28 (1 H, s), 7,98 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 4,76 (2 H, s), 3,88 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 2,24 (1 H, dt, J = 13,8, 6,9 Hz), 1,78 (1 H, s), 0,82 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 376 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,06 min (pureza: 96,3 %).

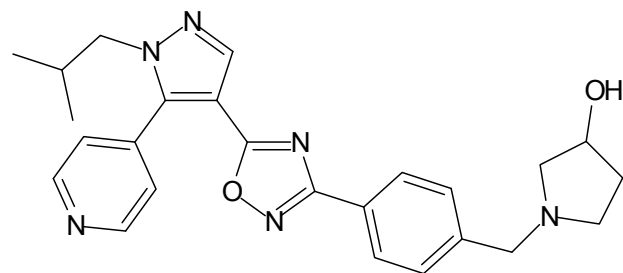
Etapa 2: 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 88** (etapa 2), pero partiendo de 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (1,07 g; 2,85 mmol), obtenido en la etapa 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,03 g; 96,8 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,07 (1 H, s), 8,86 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,29 (1 H, s), 8,16 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (2 H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz), 3,89 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 2,29-2,20 (1 H, m), 0,83 (6 H, d, J = 6,7 Hz) CL/EM: 374 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,63 min (pureza: 96,8 %).

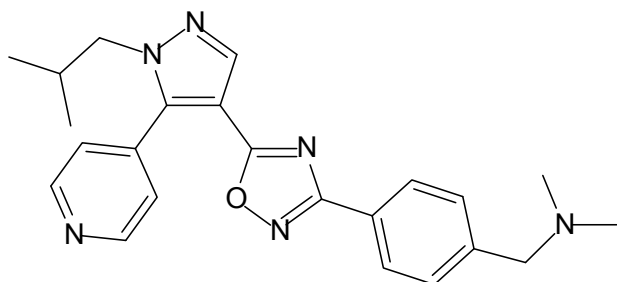
Etapa 3: ácido 1-(4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico

Se añadió cianoborohidruro sódico (31 mg; 0,495 mmol) a una solución de 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (168 mg; 0,45 mmol), obtenido en la etapa 2 y ácido 3-azetidincarboxílico (91,0 mg; 0,90 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (77 µl; 1,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. El residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con NaHCO₃ para obtener el **ejemplo 79** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 8,15 (1 H, s), 7,72 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,32 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 7,14 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 5,80-4,80 (1 H, sa), 3,81 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 3,40-3,35 (4 H, m), 3,14 (2 H, s), 2,88 (1 H, s), 2,24-2,10 (1 H, m), 0,77 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 459 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 12,88 min (pureza: 94,1 %).

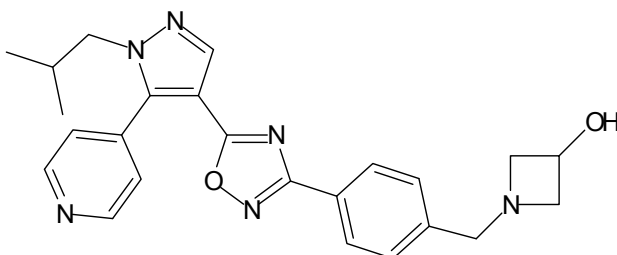
Ejemplo 80: 1-(4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)pirrolidin-3-ol, formato



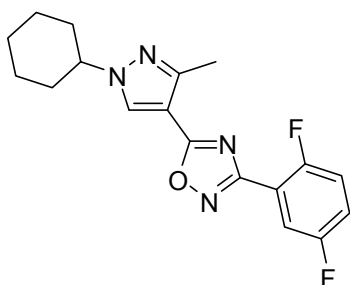
Se añadió cianoborohidruro sódico (31 mg; 0,495 mmol) a una solución de 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (168 mg; 0,45 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 79** (etapas 1-2) y 3-pirrolidinol (72,9 µl; 0,90 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (77 µl; 1,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 80** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,84 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 8,43 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 8,00 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 4,52 (1 H, s), 4,19 (1 H, d, J = 12,9 Hz), 4,06 (1 H, d, J = 12,9 Hz), 3,88 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 3,52-3,42 (1 H, m), 3,26 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,05-3,00 (1 H, m), 3,00-2,90 (1 H, m), 2,35-2,16 (2 H, m), 2,12-2,04 (1 H, m), 0,82 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 445 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 16,96 min (pureza: 98,1 %).

Ejemplo 81: 1-(4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina, formato

Se añadió cianoborohidruro sódico (10,4 mg; 0,165 mmol) a una solución de 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (56 mg; 0,15 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 79** (etapas 1-2) y clorhidrato de dimetilamina (24,5 mg; 0,30 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (26 µl; 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en DMSO y se envió para HPLC preparativa en fase inversa. El **ejemplo 81** se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,85 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 8,44 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,00 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 3,89-3,87 (4 H, m), 2,51 (6 H, s), 2,31-2,17 (1 H, m), 0,82 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 403 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,12 min (pureza: 97,3 %).

Ejemplo 82: 1-(4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-ol, formato

Se añadió cianoborohidruro sódico (10,4 mg; 0,165 mmol) a una solución de 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (56 mg; 0,15 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 79** (etapas 1-2) y clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (32,9 mg; 0,30 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (26 µl; 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en DMSO y se envió para HPLC preparativa en fase inversa. El **ejemplo 82** se obtuvo como una goma de color dorado (63,6 mg; 98,5 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,84 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 8,44 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 8,01 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,47 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,41 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,55-4,50 (1 H, m), 4,05 (2 H, s), 3,99-3,93 (2 H, m), 3,81 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 3,81-3,79 (2 H, m), 2,23 (1 H, dc, J = 13,8, 6,9 Hz), 0,82 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 431 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 16,29 min (pureza: 97,9 %).

Ejemplo 83: 5-(1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

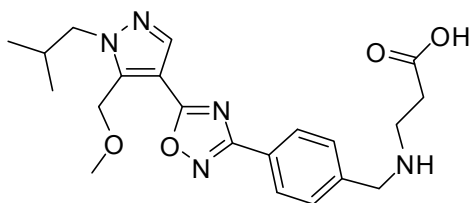
Etapas 1: 1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo y 1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo
A una solución de 3-oxobutanoato de metilo (1,6 ml; 15 mmol) en tolueno (100 ml) se añade DMF•DMA (2,65 ml; 20 mmol) y PPTS (375 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y se añadieron

DCM (25 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en EtOH (90 ml). Se añadieron ácido acético (1,5 ml) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (2,26 g; 15 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 40+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener una mezcla aproximadamente 1:9 de 1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo [producto menor] y 1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo [producto mayor] (1,7 g; 51 %). Producto menor: CL/EM: 223 (M+H)⁺. HPLC: (15cm_Formic_Slow_Sunfire_HPLC) tR = 15,11 min. Producto principal: CL/EM: 223 (M+H)⁺. HPLC: (método C), tR = 15,45 min.

Etapas 2: 5-(1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

En un vial para microondas se resuspendió una mezcla de 1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo y 1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (149 mg), obtenidos de la etapa 1, en tolueno (2 ml) y se añadió 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (Fluorochem; 144 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial para microondas se selló y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (5 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de DCM para obtener el **ejemplo 83** como un sólido de color blanco, junto con 5-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (**ejemplo 86** a continuación). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,11 (1 H, s), 7,88-7,82 (1 H, m), 7,25-7,14 (2 H, m), 4,12 (1 H, tt, J = 11,8, 3,8 Hz), 2,63 (3 H, s), 2,29-2,17 (2 H, m), 1,99-1,88 (2 H, m), 1,80-1,66 (3 H, m), 1,54-1,38 (2 H, m), 1,34-1,22 (1 H, m). CL/EM: 345 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 4,16 min (pureza: 90,1 %).

Ejemplo 84: ácido 3-(4-(5-(1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)propanoico



Etapas 1: (4-(5-(1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

Se añadió hidruro sódico (0,23 g; 5,88 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 27** (1,27 g; 5,60 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (0,98 g; 5,88 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 1 hora a 130 °C. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,16-8,11 (3 H, m), 7,51 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 5,02 (2 H, s), 4,79 (2 H, s), 4,07 (2 H, d, J = 7,52 Hz), 3,43 (3 H, s), 2,43-2,32 (1 H, m), 1,82 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 0,96 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 343 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR 15,47 min (pureza: 94,5 %).

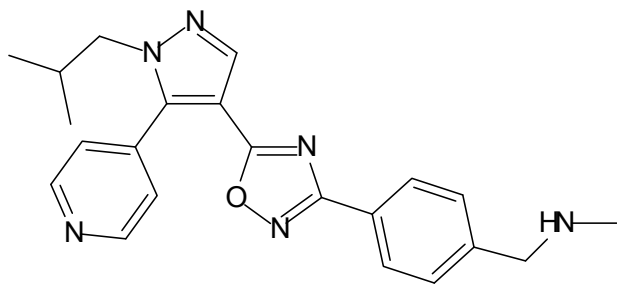
Etapas 2: 4-(5-(1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 88** (etapa 2), pero partiendo de 4-(5-(1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (0,91 g; 2,65 mmol), obtenido en la etapa 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (880 mg; 97,6 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,10 (1 H, s), 8,33 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,05 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,02 (2 H, s), 4,08 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 3,47 (3 H, s), 2,44-2,33 (1 H, m), 0,97 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 341 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 19,39 min (pureza: 92,4 %).

Etapas 3: ácido 3-(4-(5-(1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)propanoico

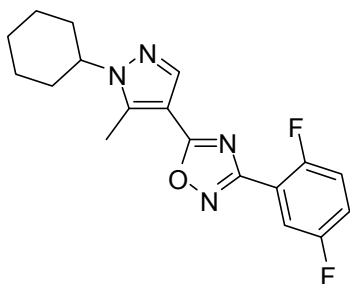
Se añadió cianoborohidruro sódico (34,6 mg; 0,55 mmol) a una solución de 4-(5-(1-isobutil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (170 mg; 0,50 mmol), obtenido en la etapa 2 y β-alanina (89,1 mg; 1,0 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (86 µl; 1,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el producto se recrystalizó a partir de una mezcla de DMSO y agua para obtener el **ejemplo 84** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CD₃OD, 400MHz) δ 8,26 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,21 (1 H, s), 7,73 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,08 (2 H, s), 4,34 (2 H, s), 4,15 (2 H, d, J = 7,5 Hz), 3,52 (3 H, s), 3,18 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 2,56 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 2,43-2,36 (1 H, m), 1,01 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 414 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,33 min (pureza: 94,2 %).

Ejemplo 85: 1-(4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-metilmetanamina



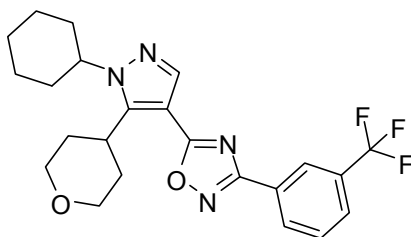
Se añadió cianoborohidruro sódico (31 mg; 0,495 mmol) a una solución de 4-(5-(1-isobutyl-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (168 mg; 0,45 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 79** (etapas 1-2) y clorhidrato de metilamina (60,8 mg; 0,90 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (77 μ l; 1,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de 3 % de NH_3/MeOH en DCM para obtener el **ejemplo 85** como un sólido de color blanco. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,84 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,28 (1 H, s), 7,95 (2 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,43-7,38 (4 H, m), 3,88 (2 H, d, $J = 7,5$ Hz), 3,80 (2 H, s), 2,46 (3 H, s), 2,31-2,17 (1 H, m), 0,82 (6 H, d, $J = 6,7$ Hz). CL/EM: 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (método B), tR 2,87 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 86: 5-(1-ciclohexil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

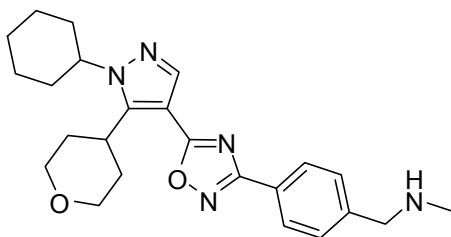


El compuesto del título se aisló a partir de la reacción descrita anteriormente para la síntesis de 5-(1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (**ejemplo 83**). El **ejemplo 86** se aisló como un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,10 (1 H, s), 7,88-7,82 (1 H, m), 7,26-7,14 (2 H, m), 4,13-4,04 (1 H, m), 2,73 (3 H, s), 2,11-1,91 (6 H, m), 1,83-1,71 (1 H, m), 1,50-1,23 (3 H, m). CL/EM: 345 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (método A), tR = 4,51 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 87: 5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol



Se añadió hidruro sódico (14 mg; 0,347 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 20** (100 mg; 0,33 mmol) y N'-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidamida (Bionet; 71 mg; 0,347 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 130 $^{\circ}\text{C}$ en un reactor de microondas durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una hidrófoba, se secaron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 87** como un sólido de color marrón. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,43 (1 H, s), 8,34 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,12 (1 H, s), 7,78 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,65 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 4,29 (1 H, tt, $J = 11,5, 3,8$ Hz), 4,18 (2 H, dd, $J = 11,6, 4,3$ Hz), 3,98-3,87 (1 H, m), 3,65-3,55 (2 H, m), 2,42 (2 H, cd, $J = 12,6, 4,5$ Hz), 2,18-1,89 (6 H, m), 1,79 (1 H, d, $J = 12,8$ Hz), 1,71 (2 H, d, $J = 13,2$ Hz), 1,51-1,36 (2 H, m), 1,36-1,28 (1 H, m). CL/EM: 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (método B), tR 4,47 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 88: 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-metilmetanamina

5

Etapas 1: 4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

Se añadió hidruro sódico (0,11 g; 2,73 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 20** (0,80 g; 2,60 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (0,45 g; 2,73 mmol) en THF (15 ml) y se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en el microondas durante 60 minutos a 130 °C. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (750 mg; 70,6 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (1 H, s), 7,52 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,79 (2 H, s), 4,32-4,24 (1 H, m), 4,17 (2 H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 3,96-3,85 (1 H, m), 3,61 (2 H, t, J = 11,7 Hz), 2,44 (1 H, dd, J = 12,8, 4,44 Hz), 2,13-2,00 (2 H, m), 1,99-1,90 (4 H, m), 1,82-1,68 (4 H, m), 1,55-1,23 (3 H, m). CL/EM: 409 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,85 min (pureza: 95,4 %).

10

15

Etapas 2: 4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

Se disolvió 4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (0,71 g; 1,75 mmol), obtenido en la etapa 1, en dioxano (25 ml) y se añadió dióxido de manganeso (7,15 g; 47,0 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de un relleno pequeño de celite que se lavó con dioxano y DCM. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con una mezcla de petróleo/éter dietílico para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (500 mg; 70,3 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,11 (1 H, s), 8,33 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,12 (1 H, s), 8,03 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 4,29 (1 H, s), 4,19 (2 H, dd, J = 11,5, 4,3 Hz), 3,92-3,83 (1 H, s), 3,62 (2 H, dd, J = 12,4, 10,7 Hz), 2,47 (2 H, dd, J = 12,8, 4,52 Hz), 2,10-2,04 (2 H, m), 2,00-1,90 (4 H, m), 1,82-1,75 (1 H, m), 1,70 (2 H, d, J = 13,17 Hz), 1,52-1,25 (3 H, m). CL/EM: 407 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,35 min (pureza: 96,9 %).

20

25

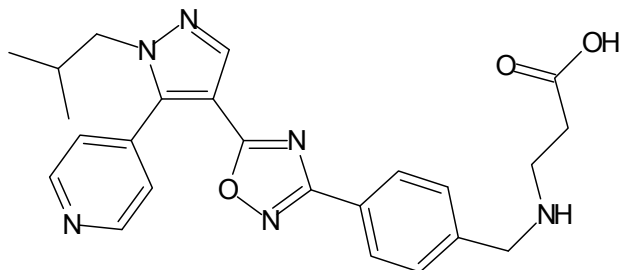
Etapas 3: 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-metilmetanamina

Se añadió cianoborohidruro sódico (28 mg; 0,440 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (163 mg; 0,40 mmol), obtenido en la etapa 2 y clorhidrato de metilamina (54,0 mg; 0,80 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (69 µl; 1,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. El residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con NaHCO₃ para obtener el **ejemplo 88** como una goma de color marrón. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,11 (3 H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,32-4,23 (2 H, m), 4,20-4,09 (2 H, m), 3,92 (1 H, t, J = 12,7 Hz), 3,84 (2 H, s), 3,61 (2 H, t, J = 11,7 Hz), 2,52-2,34 (5 H, m), 2,12-2,00 (2 H, m), 2,00-1,96 (4 H, m), 1,78 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 1,71-1,60 (2 H, m), 1,51-1,39 (2H, m), 1,39-1,25 (1H, m). CL/EM: 422 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,36 min (pureza: 94,6 %).

30

35

40

Ejemplo 89: ácido 3-(4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)propanoico

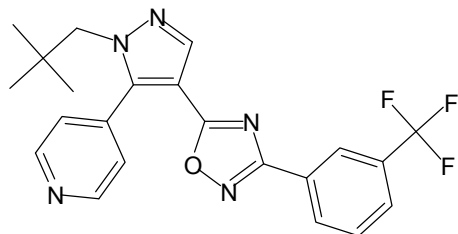
Se añadió cianoborohidruro sódico (31 mg; 0,495 mmol) a una solución de 4-(5-(1-isobutil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (168 mg; 0,45 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 79** (etapas 1-2) y β-alanina (80,2 mg; 0,90 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (77 µl; 1,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en

45

fase inversa para obtener el **ejemplo 89** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,86-8,82 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 8,40 (1 H, s), 7,92 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 7,58 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 4,02 (2 H, s), 3,93 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 2,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,34 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,11-2,02 (1 H, m), 0,75 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 447 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 13,39 min (pureza: 94,0 %).

5

Ejemplo 90: 5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol

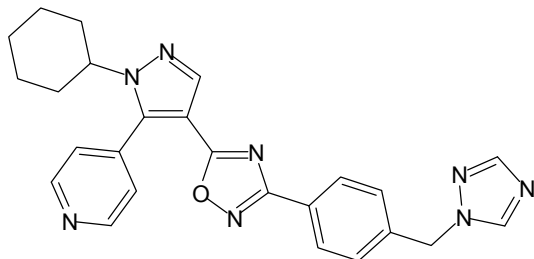


En un vial para microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 30** (103 mg; 0,36 mmol) en tolueno (1 ml) y se añadió N'-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidamida (Bionet; 82 mg; 0,40 mmol) seguido de carbonato de potasio (66 mg; 0,40 mmol). El vial para microondas se selló y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 15 min. Se añadieron MeCN (0,5 ml) y DMF (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 4 horas. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (5 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 90** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,86-8,81 (2 H, m), 8,32-8,26 (2 H, m), 8,16 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,74 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,59 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,42-7,40 (2 H, m), 3,97 (2 H, s), 0,86 (9 H, s). CL/EM: 428 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 4,10 min (pureza: 92,0 %).

10

15

Ejemplo 91: 3-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(1-ciclohexil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



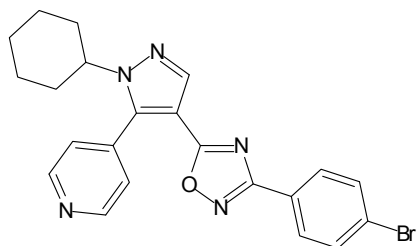
20

En un vial para microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 7** (201 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y se añadió 4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-N'-hidroxibencenocarboximidamida (Aurora; 161 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial para microondas se selló y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 15 min. Se añadió MeCN (1 ml) y la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 1,5 horas. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (5 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 91** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,86-8,81 (2 H, m), 8,26 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 8,02-7,95 (3 H, m), 7,43-7,35 (2 H, m), 7,33 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,39 (2 H, s), 3,98-3,85 (1 H, m), 2,10-1,99 (2 H, m), 1,97-1,82 (4 H, m), 1,81-1,57 (1 H, m), 1,32-1,17 (3 H, m). CL/EM: 453 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 3,15 min (pureza: 97,1 %).

25

30

Ejemplo 92: 3-(4-bromofenil)-5-(1-ciclohexil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol

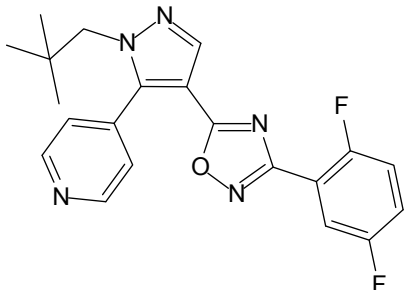


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 15**, pero partiendo del **compuesto intermedio 7** (401 mg; 1,34 mmol) y 4-bromo-N'-hidroxibencenocarboximidamida (Apollo; 318 mg; 1,48 mmol) para obtener el **ejemplo 92** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,86-8,83 (2 H, m), 8,26

35

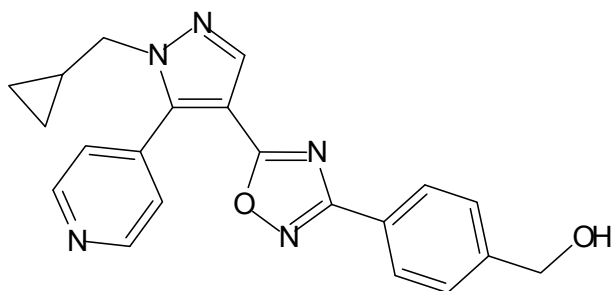
(1 H, s), 7,86-7,82 (2 H, m), 7,60-7,56 (2 H, m), 7,40-7,38 (2 H, m), 3,97-3,87 (1 H, m), 2,14-2,01 (2 H, m), 1,98-1,81 (4 H, m), 1,82-1,55 (1 H, m), 1,34-1,17 (3 H, m). CL/EM: 450 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 4,22 min (pureza: 98,7 %).

Ejemplo 93: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



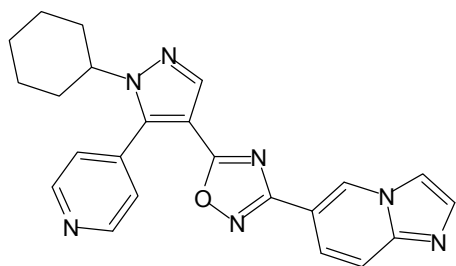
Se añadió hidruro sódico (13 mg; 0,315 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 30** (86 mg; 0,30 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 54,2 mg; 0,315 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante cuatro horas. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo para obtener el **ejemplo 93** como una goma de color dorado. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,83 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 8,28 (1 H, s), 7,66-7,61 (1 H, m), 7,40 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 7,21-7,10 (2 H, m), 3,97 (2 H, s), 0,86 (9 H, s). CL/EM: 396 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,75 min (pureza: 97,9 %).

Ejemplo 94: (4-(5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol



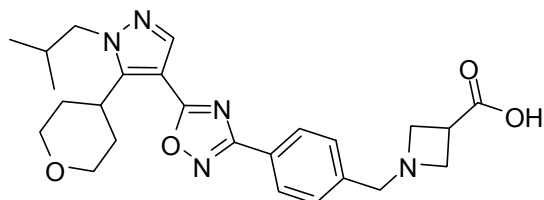
Se añadió hidruro sódico (24 mg; 0,60 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 29** (270 mg; 1,0 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (100 mg; 1,60 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 4 horas antes de que se añadieran 0,1 equivalentes adicionales de hidruro sódico y el **compuesto intermedio 8** y la mezcla se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 4 horas. Se añadieron 0,1 equivalentes adicionales de hidruro sódico y el **compuesto intermedio 8** y la mezcla se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 4 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se lavó con una mezcla de éter (20 ml) y DCM (20 ml). El sólido formado se eliminó mediante filtración y se secó para obtener el **ejemplo 94** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (Acetona-d₆, 400MHz) δ 8,83 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 8,25 (1 H, s), 7,93 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,64 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,71 (2 H, s), 4,35 (1 H, s), 4,06 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 1,25-1,09 (1 H, m), 0,51-0,47 (2 H, m), 0,28-0,20 (2 H, m). CL/EM: 374 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,88 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 95: 5-(1-ciclohexil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 15**, pero partiendo del **compuesto intermedio 7** (201 mg; 0,67 mmol) y *N'*-hidroxiimidazo[1,2-*a*]piridin-6-carboximidamida (Key Organics; 130 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 95** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,88-8,85 (2 H, m), 8,80 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 7,76-7,65 (4 H, m), 7,42-7,37 (2 H, m), 3,95-3,88 (1 H, m), 2,10-2,01 (2 H, m), 1,98-1,82 (4 H, m), 1,74-1,65 (1 H, m), 1,31-1,20 (3 H, m). CL/EM: 412 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R = 3,18 min (pureza: 96,8 %).

Ejemplo 96: ácido 1-(4-(5-(1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil)azetidín-3-carboxílico



Etapas 1: 3-(dimetilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)acrilato de (Z)-etilo

Se añadieron p-toluenosulfonato de piridinio (20,1 mg; 0,080 mmol) y DMF·DMA (1,38 ml; 10,40 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-oxo-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (1,6 g; 8,0 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) y se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 2,5 hora s. Se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo varias veces en DCM (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapas 2: 1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió 3-(dimetilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)acrilato de (Z)-etilo (804 mg; 3,15 mmol), obtenido en la etapa 1, en etanol (8 ml) a una mezcla de clorhidrato de 2-metilpropilhidrazina (0,39 g; 3,15 mmol) y acetato sódico (0,51 g; 6,30 mmol) en etanol (2 ml) y agua (1 ml). Los reactivos se calentaron a 90 °C durante 2 hora s. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol. El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,88 (1 H, s), 4,28 (2 H, c, J = 8,0 Hz), 4,10 (2 H, dd, J = 11,6, 4,4 Hz), 3,96 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 3,49 (2 H, t, J = 11,9 Hz), 3,35 (1 H, tt, J = 12,4, 3,8 Hz), 2,53 (2 H, cd, J = 12,7, 4,5 Hz), 2,28-2,16 (1 H, m), 1,55-1,48 (2 H, m), 1,36 (3 H, t, J = 8,0 Hz), 0,92 (6 H, dd, J = 12,1, 6,0 Hz). CL/EM: 281 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,52 min (pureza: 98,4 %).

Etapas 3: 4-(5-(1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

Se añadió hidruro sódico (65,1 mg; 1,63 mmol) a una suspensión de 1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (434,6 mg; 1,55 mmol), obtenido en la etapa 2, y el **compuesto intermedio 8** (270,5 mg; 1,628 mmol) en THF (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en el microondas durante 900 minutos a 130 °C. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,10 (1 H, s), 7,50 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,77 (2 H, d, J = 3,8 Hz), 4,15 (2 H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 4,04 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 3,58-3,52, (2H, m), 3,49-3,40 (1 H, m), 2,77-2,64 (3 H, m), 2,34-2,20 (1 H, m), 1,61-1,58 (2H, m), 0,97 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 383 (M+H)⁺. HPLC (método G), t_R 3,47 min (pureza: 99,9 %).

Etapas 4: 4-(5-(1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

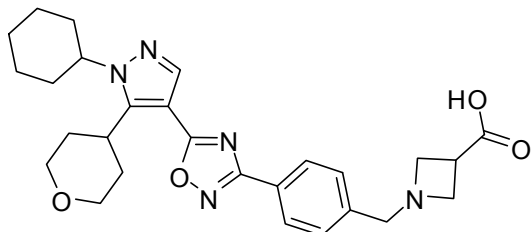
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 88** (etapa 2), pero partiendo de 4-(5-(1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (0,19 g; 0,5 mmol), obtenido en la etapa 3. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color gris (183 mg; 96,2 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,11 (1 H, s), 8,34 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,03 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 4,18 (2 H, dd, J = 11,6, 4,3 Hz), 4,06 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 3,57 (2 H, t, J = 11,8 Hz), 3,50-3,40 (1 H, m), 2,73 (2 H, cd, J = 12,6, 4,5 Hz), 2,33-2,25 (1 H, m), 1,62-1,56 (2 H, m), 0,98 (6 H, d, J = 6,7 Hz). CL/EM: 381 (M+H)⁺. HPLC (método C), t_R 17,23 min (pureza: 96,1 %).

Etapas 5: ácido 1-(4-(5-(1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico

Se añadió cianoborohidruro sódico (33 mg; 0,528 mmol) a una solución de 4-(5-(1-isobutil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (182 mg; 0,48 mmol), obtenido en la etapa 4 y ácido 3-azetidincarboxílico (97 mg; 0,96 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (86,5 µl; 0,144 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. El residuo se disolvió en metanol y se cargó en una columna SCX-2. El producto se eluyó

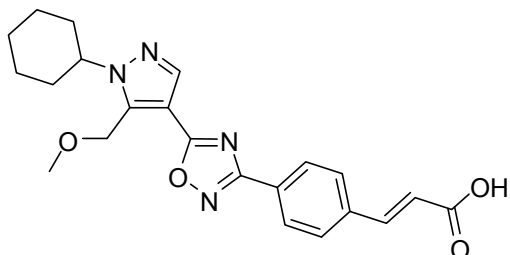
usando 3-20 % de NH₃/metanol en DCM para obtener el **ejemplo 96** como una goma de color dorado. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1 H, s), 7,55 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,18-4,09 (4 H, m), 4,05-3,95 (6 H, m), 3,59-3,50 (2 H, m), 3,48-3,37 (2 H, m), 2,75-2,59 (2 H, m), 2,34-2,10 (1 H, m), 1,59-1,52 (2 H, m), 0,95 (6 H, dd, J = 12,6, 6,7 Hz). CL/EM: 466 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,31 min (pureza: 95,8 %).

Ejemplo 97: ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)azetidin-3-carboxílico



Se añadió cianoborohidruro sódico (28 mg; 0,440 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (163 mg; 0,40 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 88**, etapas 1 y 2, y ácido 3-azetidinocarboxílico (80,9 mg; 0,80 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (69 µl; 1,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. El residuo se disolvió en metanol y se cargó en una columna SCX-2. El producto se eluyó con 0-20 % de NH₃/metanol en DCM. El residuo se recristalizó a partir de acetona para obtener el **ejemplo 97** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,15 (1 H, s), 8,05 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 4,51-4,45 (1 H, m), 4,01 (2 H, d, J = 11,2 Hz), 3,90-3,82 (2 H, m), 3,70-3,60 (3 H, m), 3,58-3,48 (4 H, m), 3,25-3,19 (1 H, m), 2,50-2,38 (2 H, m), 1,90-1,79 (6 H, m), 1,70 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 1,59 (2 H, d, J = 12,9 Hz), 1,55-1,45 (2 H, m), 1,30-1,18 (1 H, m). CL/EM: 492 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,50 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 98: ácido (E)-3-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acrílico

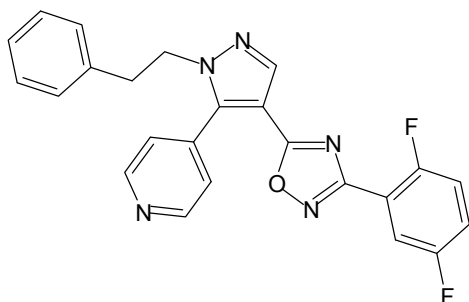


Etapas 1: 3-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acrilato de (E)-metilo

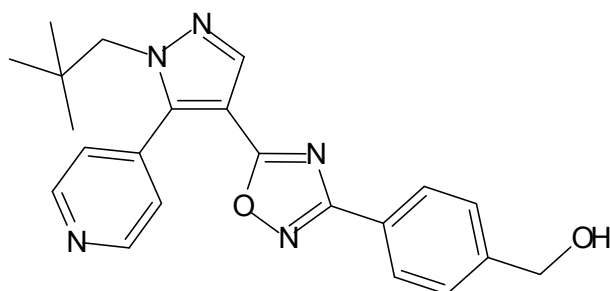
Se añadió (trifenilfosforanilideno) de metilo (250 mg; 0,721 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (250 mg; 0,68 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 121** (etapa 1), en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió DCM adicional (20 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 20 ml). La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (251 mg; 87,4 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,18-8,11 (3 H, m), 7,73 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,65 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 6,53 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,36-4,27 (1 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,43 (3 H, s), 2,07-1,93 (6 H, m), 1,80-1,70 (1 H, m), 1,52-1,25 (3 H, m). CL/EM: 423 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 20,89 min (pureza: 96,9 %).

Etapas 2: ácido (E)-3-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acrílico

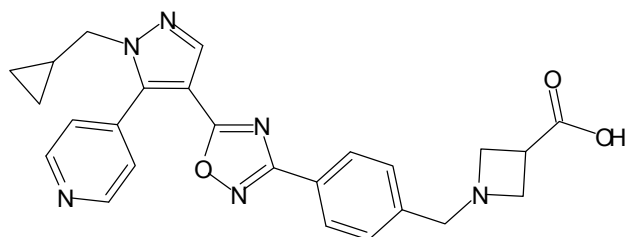
El compuesto 3-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acrilato de (E)-metilo (240 mg; 0,57 mmol), obtenido en la etapa 1, se disolvió en metanol (10 ml) y agua (1 ml) y se añadió hidróxido de litio monohidrato (48 mg; 1,14 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y se añadió agua (20 ml) al residuo. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl diluido y el producto se extrajo con DCM (5 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol para obtener el **ejemplo 98** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,18 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 5,04 (2 H, s), 4,36-4,28 (1 H, m), 3,44 (3 H, s), 2,05-1,90 (6 H, m), 1,76 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 1,52-1,20 (3 H, m). CL/EM: 407 (M+H)⁺. HPLC (método H), tR 4,51 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 99: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(1-fenetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol

- 5 Se añadió hidruro sódico (12 mg; 0,30 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 28** (96 mg; 0,30 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 52 mg; 0,30 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 30 horas. Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en
- 10 fase inversa para obtener el **ejemplo 99** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,63 (2 H, d, J = 4,4 Hz), 8,34 (1 H, s), 7,63-7,58 (1 H, m), 7,26-7,12 (5 H, m), 6,85-6,83 (2 H, m), 6,79-6,77 (2 H, m), 4,25 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 3,17 (2 H, t, J = 6,5 Hz). CL/EM: 430 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 3,64 min (pureza: 92,2 %).

Ejemplo 100: (4-(5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

- 15 Se añadió hidruro sódico (214 mg; 0,536 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 30** (1466 mg; 5,10 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (890 mg; 5,36 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 3 horas. Se añadió agua (30 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 40+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol. El residuo se trituró con éter dietílico para obtener el **ejemplo 100** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,84 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,28 (1 H, s), 7,99 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,47 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 4,77 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 3,97 (2 H, s), 1,80 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 0,85 (9 H, s). CL/EM: 390 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,27 min (pureza: 95,8 %).
- 25

Ejemplo 101: ácido 1-(4-(5-(1-ciclopropilmetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico, formato

- 30 *Etapas 1: (4-(5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol*

Se añadió hidruro sódico (24 mg; 0,60 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 29** (270 mg; 1,0 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (100 mg; 1,60 mmol) en THF (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en el microondas durante 240 horas a 130 °C. Se añadieron 0,2 equivalentes adicionales de hidruro sódico y amidoxima y la mezcla se calentó a 130 °C durante 4 horas. Se añadió agua (20 ml) que dio lugar a la formación de un sólido en suspensión que se recogió mediante filtración, se lavó con una mezcla de éter dietílico y DCM y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (Acetona-d₆, 400MHz) δ 8,83 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 8,25 (1 H, s), 7,93 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,64 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,71 (2 H, s), 4,35 (1 H, s), 4,06 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 1,25-1,09 (1 H, m), 0,51-0,47 (2 H, m), 0,28-0,20 (2 H, m). CL/EM: 374 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,88 min (pureza: 99,5 %).

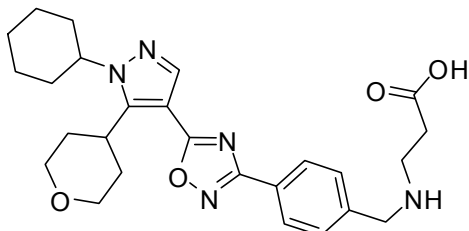
Etapas 2: 4-(5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 88** (etapa 2), pero partiendo de (4-(5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (74,7 mg; 0,20 mmol), obtenido en la etapa 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (73 mg; 98,3 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,08 (1 H, s), 8,85 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 4,2 Hz), 8,16 (2 H, d, J = 7,7 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 7,46 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 3,97 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 1,25-1,15 (1 H, m), 0,57-0,51 (2 H, m), 0,24-0,19 (2 H, m). CL/EM: 372 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,41 min (pureza: 96,9 %).

Etapas 3: ácido 1-(4-(5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidin-3-carboxílico, formato

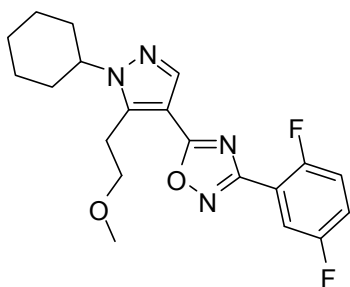
Se añadió cianoborohidruro sódico (13,8 mg; 0,220 mmol) a una solución de 4-(5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (74,3 mg; 0,20 mmol), obtenido en la etapa 2 y ácido 3-azetidincarboxílico (40,4 mg; 0,40 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (36 µl; 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 101** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CD₃OD, 400MHz) δ 8,81 (2 H, d, J = 4,0 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,08 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 7,37 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 4,43 (2 H, s), 4,22 (4 H, d, J = 8,2 Hz), 4,08 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 3,53-3,44 (1 H, m), 1,26-1,17 (1 H, m), 0,60-0,54 (2 H, m), 0,29-0,25 (2 H, m). CL/EM: 457 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 12,73 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 102: ácido 3-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)propanoico



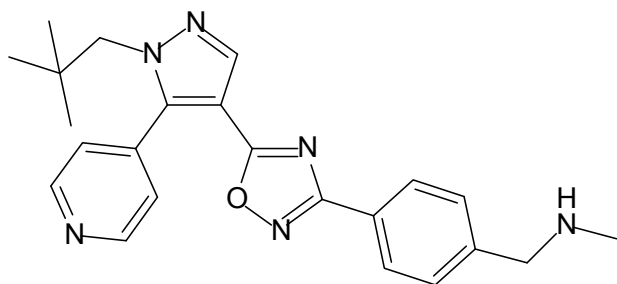
Se añadió cianoborohidruro sódico (28 mg; 0,440 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (163 mg; 0,40 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 88**, etapas 1 y 2, y β-alanina (71,3 mg; 0,80 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (69 µl; 1,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. El residuo se disolvió en metanol y se cargó en una columna SCX-2. El producto se eluyó con 0-20 % de NH₃/metanol en DCM. A continuación, el residuo se recristalizó a partir de acetona para obtener el **ejemplo 102** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (Acetona-d₆, 400MHz) δ 7,99 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,94 (1 H, s), 7,46 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,46-4,37 (1 H, m), 3,92 (2 H, dd, J = 11,5, 4,3 Hz), 3,84 (2 H, s), 3,75 (1 H, t, J = 12,3 Hz), 3,43 (2 H, t, J = 11,7 Hz), 2,82 (2 H, t, 6,0 Hz), 2,51-2,32 (4 H, m), 1,85-1,70 (6 H, m), 1,61 (1 H, d, J = 12,9 Hz), 1,53 (2 H, d, J = 12,9 Hz), 1,47-1,32 (2 H, m), 1,23-1,10 (1 H, m). CL/EM: 480 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 15,428 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 103: 5-(1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



Se añadió hidruro sódico (8 mg; 0,2 mmol) a una solución del **compuesto intermedio 22** (53 mg; 0,2 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 38 g; 0,22 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 140 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Se añadió una porción adicional de 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (19 mg; 0,11 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (5 ml), la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc. El residuo se trituró con isopropanol para obtener el **ejemplo 103** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (1 H, s), 7,85-7,79 (1 H, m), 7,25-7,16 (2 H, m), 4,33-4,20 (1 H, m), 3,69 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,41 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,33 (3 H, s), 2,08-1,89 (6 H, m), 1,79-1,68 (1 H, m), 1,50-1,27 (3 H, m). CL/EM: 389 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 4,23 min (pureza: 95,4 %).

Ejemplo 104: N-metil-1-(4-(5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina



Etapas 1: (4-(5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

Se añadió hidruro sódico (214 mg; 0,536 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 30** (1,47 g; 5,10 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (890 mg; 5,36 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 3 horas a 130 °C. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 40+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol. El residuo se trituró con éter dietílico y se secó para obtener el compuesto objetivo como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,84 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,28 (1 H, s), 7,99 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 4,77 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 3,97 (2 H, s), 1,80 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 0,85 (9 H, s). CL/EM: 390 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,27 min (pureza: 95,8 %).

Etapas 2: 4-(5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

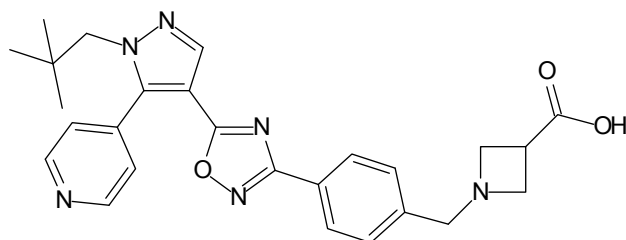
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 88** (etapa 2), pero partiendo de (4-(5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (390 mg; 1,0 mmol), obtenido en la etapa 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (367 mg; 94,7 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,07 (1 H, s), 8,85 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 8,16 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,96 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 3,97 (2 H, s), 0,86 (9 H, s). CL/EM: 388 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,85 min (pureza: 94,0 %).

Etapas 3: N-metil-1-(4-(5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina

Se añadió cianoborohidruro sódico (32 mg; 0,51 mmol) a una solución de 4-(5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (178 mg; 0,46 mmol), obtenido en la etapa 2 y clorhidrato de metilamina (62,1 mg; 0,92 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (79 µl; 1,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y se añadió agua (3 ml), y el producto se extrajo en DCM (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de amonio metanólico 7 M en DCM para obtener el **ejemplo 104** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,83 (2 H, dd, J = 2,8, 1,6 Hz), 8,27 (1H, s), 7,94 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,44-7,37 (4 H, m),

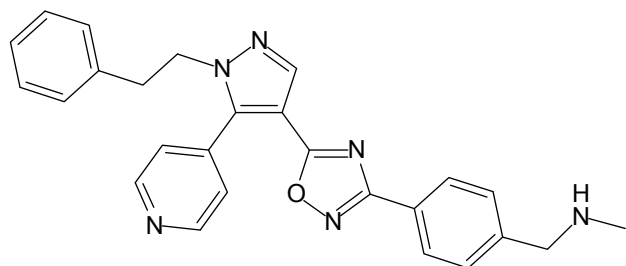
3,97 (2 H, s), 3,79 (2 H, s), 2,45 (3 H, s), 0,85 (9 H, s). CL/EM: 403 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 16,67 min (pureza: 94,5 %).

Ejemplo 105: ácido 1-(4-(5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)azetidín-3-carboxílico



Se añadió cianoborohidruro sódico (32 mg; 0,51 mmol) a una solución de 4-(5-(1-neopentil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (178 mg; 0,46 mmol), obtenido según el **ejemplo 104** (etapas 1 y 2) y ácido 3-azetidincarboxílico (93,0 mg; 0,92 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (79 µl; 1,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 105** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,81 (2 H, dd, J = 4,6, 1,6 Hz), 8,38 (1 H, s), 7,87 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (2 H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,47 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,00 (2 H, s), 3,62 (2 H, s), 3,55 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 3,39 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 3,25-3,15 (1 H, m), 0,77 (9 H, s). CL/EM: 473 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,31 min (pureza: 98,1 %).

Ejemplo 106: N-metil-1-(4-(5-(1-fenetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina



Etapas 1: (4-(5-(1-fenetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 104** (etapa 1), pero partiendo del **compuesto intermedio 28** (707 mg; 2,20 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (219,4 mg; 1,32 mmol). Se obtuvo el compuesto objetivo como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,71 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,45 (1 H, s), 7,88 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,25-7,23 (3 H, m), 7,19 (2 H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 6,95-6,91 (2 H, m), 5,36 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 4,59 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 4,31 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 3,10 (2 H, t, J = 6,7 Hz). CL/EM: 424 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,97 min (pureza: 97,6 %).

Etapas 2: 4-(5-(1-fenetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

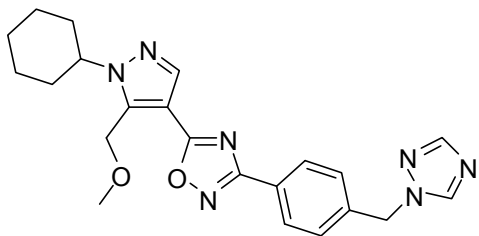
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 88** (etapa 2), pero partiendo de 4-(5-(1-fenetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (152,5 mg; 0,36 mmol), obtenido en la etapa 1. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color naranja pálido (150 mg; 98,9 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,05 (1 H, s), 8,65 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,12 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,94 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,26-7,19 (3H, m), 6,86-6,77 (4 H, m), 4,26 (2 H, t, J = 6,5 Hz), 3,18 (2 H, t, J = 6,5 Hz). CL/EM: 422 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,66 min (pureza: 93,9 %).

Etapas 3: N-metil-1-(4-(5-(1-fenetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina

Se añadió cianoborohidruro sódico (12 mg; 0,19 mmol) a una solución de 4-(5-(1-fenetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (74 mg; 0,17 mmol), obtenido en la etapa 2 y ácido 3-azetidincarboxílico (35,4 mg; 0,35 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (30 µl; 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y se añadió agua (3 ml). El producto se extrajo en DCM (3 x 2 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage, que se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol para obtener el **ejemplo 106** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃,

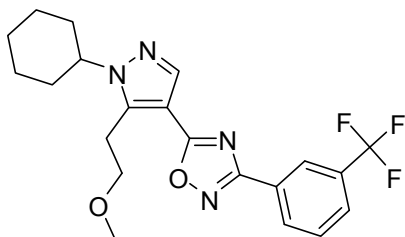
400MHz) δ 8,62 (2 H, dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz), 8,33 (1 H, s), 7,92 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,40 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,25-7,14 (3 H, m), 6,83 (2 H, dd, $J = 6,0, 1,6$ Hz), 6,78 (2 H, dd, $J = 2,8, 1,6$ Hz), 4,25 (2 H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,84 (2 H, s), 3,17 (2 H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,48 (3 H, s). CL/EM: 437 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,94 min (pureza: 97,4 %).

5 **Ejemplo 107: 3-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol**



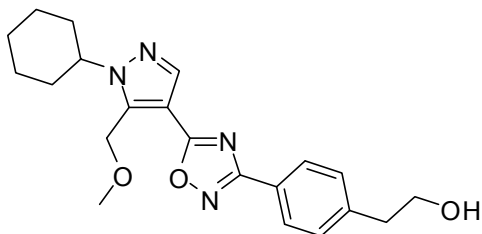
10 Se añadió hidruro sódico (20 mg; 0,525 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 18** (126 mg; 0,50 mmol) y 4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-N'-hidroxi bencenocarboximidamida (Aurora; 114 mg; 0,525 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 140 °C en un reactor de microondas durante 4 horas. Se añadió agua (3 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol en DCM para
15 obtener el **ejemplo 107** como una goma transparente. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,20-8,06 (4 H, m), 8,01 (1 H, s), 7,39 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,43 (2 H, s), 5,02 (2 H, s), 4,36-4,25 (1 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,06-1,90 (6 H, m), 1,76 (1 H, d, $J = 12,7$ Hz), 1,52-1,39 (2 H, m), 1,39-1,23 (1 H, m). CL/EM: 420 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,78 min (pureza: 97,6 %).

20 **Ejemplo 108: 5-(1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol**



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 16**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 23** (76 mg; 0,3 mmol) y N'-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidamida (Bionet; 73 mg; 0,36 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de etanol para obtener el **ejemplo 108** como una goma transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,40 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,14 (1 H, s), 7,77 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,63 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 4,31-4,22 (1 H, m), 3,71 (2 H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,43 (2 H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,35 (3 H, s), 2,09-1,89 (6 H, m), 1,81-1,70 (1 H, m), 1,50-1,24 (3 H, m). CL/EM: 421 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR = 20,72 min (pureza: 99,1 %).

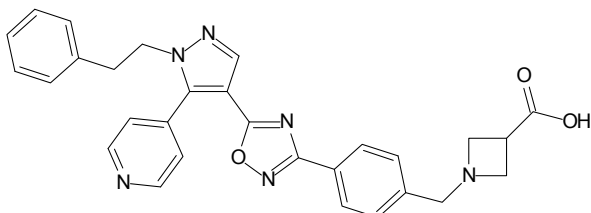
Ejemplo 109: 2-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol



35 A una solución del **compuesto intermedio 18** (0,27 g; 1,1 mmol) en tolueno (3 ml) y DMF (2 ml) se añadió el **compuesto intermedio 33** (0,21 g; 1,21 mmol) y carbonato de potasio (0,16 g; 121 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una
40

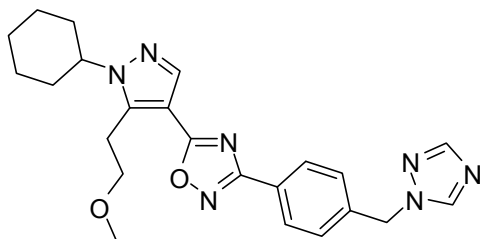
columna Isolute Flash Si II de 20 g que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 109** como un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (1 H, s), 8,09 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,36-4,26 (1 H, m), 3,96-3,88 (3 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,99-2,91 (2 H, m), 2,07-1,89 (6 H, m), 1,81-1,70 (1 H, m), 1,52-1,24 (3 H, m). CL/EM: 383 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,93 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 110: ácido 1-(4-(5-(1-fenetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico, formato



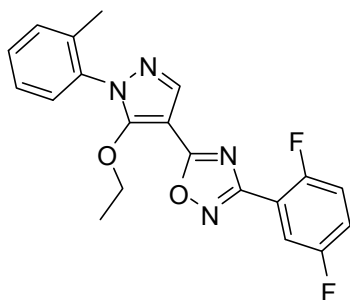
Se añadió cianoborohidruro sódico (12 mg; 0,19 mmol) a una solución de 4-(5-(1-fenetil-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (74 mg; 0,17 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 106** (etapas 1 y 2) y ácido 3-azetidincarboxílico (35,4 mg; 0,35 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (30 µl; 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 110** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,62 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 8,35 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,89 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,20-7,13 (3 H, m), 7,05 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 6,84 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,29 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 4,18 (2 H, s), 3,99-3,84 (4 H, m), 3,35-3,25 (1 H, m), 3,06 (2 H, t, J = 6,7 Hz). CL/EM: 507 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,29 min (pureza: 97,9 %).

Ejemplo 111: 3-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 16**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 23** (51 mg; 0,2 mmol) y 4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-N'-hidroxibencenocarboximidamida (Aurora; 52 mg; 0,24 mmol) para obtener el **ejemplo 111** como una goma transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,14 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,12 (2 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,38 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,43 (2 H, s), 4,31-4,21 (1 H, m), 3,69 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,41 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,33 (3 H, s), 2,06-1,90 (6 H, m), 1,80-1,69 (1 H, m), 1,50-1,24 (3 H, m). CL/EM: 434 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,84 min (pureza: 99,8 %).

Ejemplo 112: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(5-etoxi-1-o-tolil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



Etapas 1: 2-(3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo

Se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (1,7 ml; 13,2 mmol) a 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluorochemical; 1,13 g; 06 mmol) en piridina (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el 2-(3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo (1,24 g; 70 %).

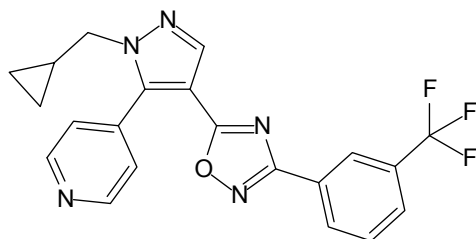
Etapla 2: 4-(3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-o-tolil-1H-pirazol-5-ol

A una solución de 2-(3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo (1,24 g; 4,6 mmol), obtenido en la etapa 1, en tolueno (25 ml) se añadió DMF-DMA (0,79 ml; 5,98 mmol) y PPTS (100 mg). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y se añadieron DCM (50 ml) y agua (25 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en agua (10 ml) y MeCN (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y, a continuación, se añadieron DCM (25 ml) y agua (10 ml). La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. En residuo se redisolvió en una mezcla de metanol (16 ml), agua (16 ml) y trietilamina (5,3 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna 25+S de Biotage que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc y, a continuación, se recrystalizó a partir de acetona/éter dietílico para obtener 4-(3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-o-tolil-1H-pirazol-5-ol como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,93-7,83 (1 H, m), 7,72 (1 H, s), 7,51-7,44 (2 H, m), 7,29-7,21 (4 H, m), 2,25 (3 H, s). CL/EM: 355 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR = 13,20 min (pureza: 98,0 %).

Etapla 3: 3-(2,5-difluorofenil)-5-(5-etoxi-1-o-tolil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol

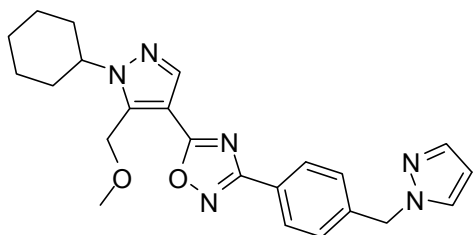
Una mezcla de 4-(3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-o-tolil-1H-pirazol-5-ol (50 mg; 0,14 mmol), obtenido en la etapa 2, y carbonato de potasio (26 mg; 0,19 mmol) en MeCN (1 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar y se añadió yoduro de etilo (0,01 ml; 0,14 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y, a continuación, se añadió más yoduro de etilo (0,02 ml; 0,28 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 8 horas. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (5 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó en una columna 12+M de Biotage que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 112** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,20 (1 H, s), 7,87-7,81 (1 H, m), 7,45-7,30 (4 H, m), 7,25-7,15 (2 H, m), 4,42 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 2,21 (3 H, s), 1,27 (3 H, t, J = 7,1 Hz). CL/EM: 383 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR = 3,98 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 113: 5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol



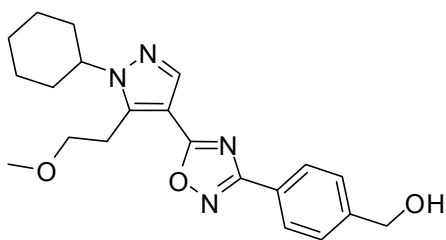
Se añadió hidruro sódico (18,0 mg; 0,45 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 29** (204 mg; 0,75 mmol) y N'-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidamida (Bionet; 92 mg; 0,45 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 8,5 horas a 130 °C. Se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. El residuo se recrystalizó a partir de isopropanol para obtener el **ejemplo 113** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,86 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 8,29 (2 H, s), 8,14 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,58 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,42 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 3,99 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 1,35-1,14 (1 H, m), 0,59-0,52 (2 H, m), 0,27-0,20 (2 H, m). CL/EM: 412 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 21,52 min (pureza: 97,4 %).

Ejemplo 114: 3-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)fenil)-5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



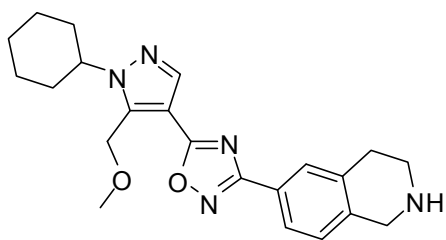
Se añadió hidruro sódico (20 mg; 0,525 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 18** (126 mg; 0,50 mmol) y el **compuesto intermedio 25** (114 mg; 0,525 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 140 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Se añadió agua (3 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de DCM:éter dietílico 1:1 para obtener el **ejemplo 114** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,14-8,08 (3 H, m), 7,58 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,31 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 6,32 (1 H, t, J = 2,1 Hz), 5,40 (2 H, s), 5,02 (2 H, s), 4,36-4,25 (1 H, m), 3,41 (3 H, s), 2,07-1,90 (6 H, m), 1,80-1,70 (1 H, m), 1,51-1,19 (3 H, m). CL/EM: 419 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,18 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 115: (4-(5-(1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol



Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (214,7 mg; 1,12 mmol) a una solución del **compuesto intermedio 23** (202 mg; 0,80 mmol) en MeCN (1,5 ml), seguido del **compuesto intermedio 8** (133 mg, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y, a continuación, se añadió piridina (1,5 ml). La mezcla se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 75 minutos. El solvente se eliminó al vacío y se añadió agua (10 ml). El producto se extrajo en DCM (3 x 10 ml), las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo para obtener el **ejemplo 115** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,11-8,09 (3 H, m), 7,48 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,77 (2 H, s), 4,30-4,21 (1 H, m), 3,70 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,42 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,33 (3 H, s), 2,06-1,90 (6 H, m), 1,75 (1 H, d, J = 12,7 Hz), 1,50-1,25 (3 H, m). CL/EM: 383 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,91 min (pureza: 98,8 %).

Ejemplo 116: 5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol



Etapas 1: N-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de 3-bromofenilamina (2,46 g; 12,3 mmol) en DCM (15 ml) se añadió diisopropilamina (3,18 g; 24,6 mmol) y anhídrido trifluoroacético (2,84 g; 13,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con DCM (1 ml) y petróleo (10 ml) para obtener el compuesto del título (2,57; 70 %) como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,40 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (1 H, s), 7,21 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,37 (1 H, sa), 3,65-3,57 (2 H, m), 2,87 (2 H, t, J = 7,1 Hz).

Etapas 2: 1-(6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona

A una solución de N-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida, obtenida en la etapa 1, (1,51 g; 0,51 mmol) en ácido acético (10 ml) a 0 °C se añadió ácido sulfúrico (5 ml) seguido de paraformaldehído (0,25 g) en porciones durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 16 horas, se diluyó con agua (200 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato sódico saturado (200 ml), se secaron (MgSO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna Isolute Flash Si II de 50 g y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de petróleo para obtener un aceite de color amarillo (1,12 g; 71 %) como una mezcla 3:1 de 1-(6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona y 1-(5-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona, respectivamente. Datos del componente mayor de la mezcla: RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,36-7,32 (1 H, m), 7,12 (1 H, s), 6,98-7,07 (1 H, m), 4,73 (2 H, s), 3,89-3,81 (2 H, m), 2,98-2,91 (2 H, m).

Etapas 3: 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo

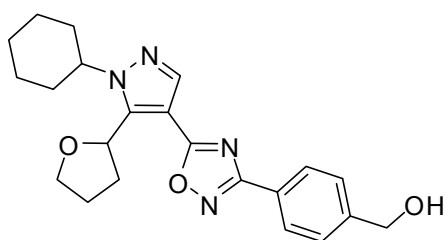
El compuesto 1-(6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanol, obtenido en la etapa 2 como una mezcla 3:1 con 1-(5-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2,2,2-trifluoroetanol como componente menor, (0,79 g; 2,54 mmol), S-Phos (93,8 mg; 0,229 mmol), Pd₂(dba)₃ (93,0 mg; 0,102 mmol) y cianuro de cinc (337,0 mg; 2,87 mmol) se resuspendieron en agua degaseada:DMF (1:99, 11,5 ml) en un vial para microondas y se degaseó adicionalmente durante 10 minutos en un sonicador. A continuación, el vial se selló y se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 45 minutos. El material sólido se eliminó mediante filtración, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna Isolute Flash Si II de 50 g, que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener un aceite de color amarillo como una mezcla 3:1 de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo y 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carbonitrilo, respectivamente. Datos del componente mayor de la mezcla: RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,59-7,23 (3 H, m), 4,84 (2 H, s), 3,93-3,86 (2 H, m), 3,02-2,99 (2 H, m). CL/EM: 255 (M+H)⁺. HPLC (método I), tR = 3,54 min (pureza: 90,7 %).

Etapas 4: N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboximidamida

A una solución de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo, obtenido en la etapa 3 como una mezcla 3:1 con 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carbonitrilo como compuesto menor, (0,31 g; 1,23 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió hidroxilamina al 50 % en agua (1,0 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió en THF (10 ml). La mezcla se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó al vacío para obtener un aceite de color amarillo pálido (0,25 g; 100 %) como una mezcla 3:1 de N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboximidamida y N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboximidamida, respectivamente. Datos del componente mayor de la mezcla: RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,61-9,56 (1 H, m), 7,59-7,52 (2 H, m), 7,19 (1 H, m), 5,80 (2 H, sa), 4,18 (2 H, s), 3,30-3,28 (2 H, m), 2,96-2,87 (2 H, m). CL/EM: 192 (M+H)⁺. HPLC (método I), tR = 1,51 min (pureza: 58,7 %).

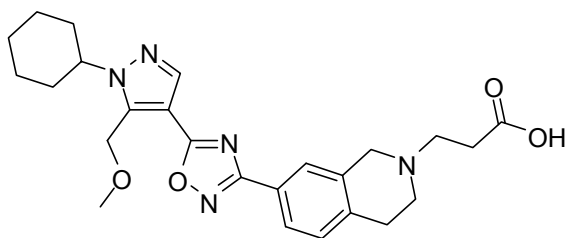
Etapas 5: 5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol

A una solución del **compuesto intermedio 18** (0,13 g; 0,52 mmol) y N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboximidamida, obtenida en la etapa 4 como una mezcla 3:1 con N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboximidamida como componente menor, (0,11 g; 0,57 mmol) en THF (4 ml) se añadió hidruro sódico como una dispersión al 60 % en aceite mineral (23 mg; 0,57 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna Isolute Flash Si II de 20 g, que se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de MeOH para obtener el **ejemplo 116** como un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (1 H, s), 7,90-7,88 (2 H, m), 7,16-7,14 (1 H, m), 5,02 (2 H, s), 4,33-4,28 (1 H, m), 4,12 (2 H, s), 3,43 (3 H, s), 3,24-3,21 (2 H, m), 2,95-2,92 (2 H, m), 2,06-1,92 (5 H, m), 1,77-1,74 (1 H, m), 1,59-1,25 (4 H, m). CL/EM: 394 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,34 min (pureza: 96,3 %).

Ejemplo 117: (4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

Se añadió hidruro sódico (24,8 mg; 0,62 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 26** (181,3 mg; 0,62 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (108 mg; 0,651 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la reacción se calentó a 140 °C en el microondas durante 10 horas. Se añadió agua (3 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo para obtener el **ejemplo 117** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,11 (3 H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,81 (1 H, dd, J = 9,7, 6,8 Hz), 4,78 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 4,49-4,40 (1 H, m), 4,24-4,15 (1 H, m), 4,01 (1 H, td, J = 8,1, 6,0 Hz), 2,57-2,47 (1 H, m), 2,28-2,18 (2 H, m), 1,10-1,91 (7 H, m), 1,85-1,80 (1 H, m), 1,79-1,70 (1 H, m), 1,45-1,22 (3 H, m). CL/EM: 395 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 3,64 min (pureza: 95,3 %).

Ejemplo 118: ácido 3-(7-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico



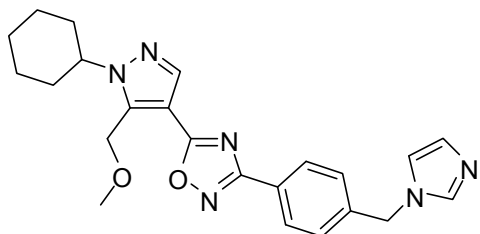
Etapa 1: 3-(7-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de terc-butilo

5 A una solución del **compuesto intermedio 31** (0,14 g; 0,58 mmol) y el **compuesto intermedio 35** (0,20 g; 0,64 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,15 g; 0,82 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió piridina (1 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna Isolute Flash Si II de 20 g y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 3-(7-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de terc-butilo como un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,14-8,10 (1 H, m), 7,88 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,80 (1 H, s), 5,05-4,99 (2 H, m), 4,35-4,27 (1 H, m), 3,74 (2 H, s), 3,44-3,38 (3 H, m), 2,98-2,91 (2 H, m), 2,90-2,83 (2 H, m), 2,79 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 2,58-2,50 (2 H, m), 2,06-1,90 (7 H, m), 1,75 (1 H, d, J = 12,3 Hz), 1,54-1,33 (9 H, m), 1,40-1,21 (2 H, m). CL/EM: 522 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,74 min (pureza: 99,3 %).

Etapa 2: ácido 3-(7-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico

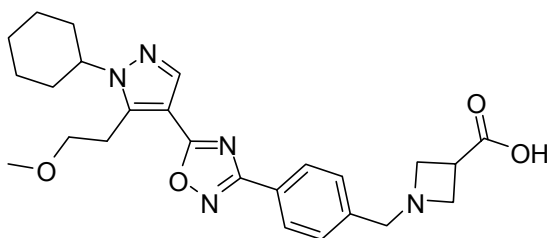
20 A una solución de 3-(7-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoato de terc-butilo (57 mg; 0,10 mmol), obtenido en la etapa 1, en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del **ejemplo 118** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,21 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,49 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 5,00 (2 H, s), 4,70 (1 H, s), 4,48-4,30 (3 H, m), 3,80-3,60 (2 H, m), 3,58-3,40 (2 H, m), 3,34 (3 H, s), 3,27-3,14 (2 H, m), 2,94-2,86 (2 H, m), 1,91-1,76 (6 H, m), 1,72-1,63 (1 H, m), 1,50-1,35 (2 H, m), 1,29-1,19 (1 H, m). CL/EM: 466 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 15,44 min (pureza: 93,6 %).

Ejemplo 119: 3-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol



30 Se añadió hidruro sódico (20 mg; 0,525 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 18** (126 mg; 0,50 mmol) y el **compuesto intermedio 24** (114 mg; 0,525 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 140 °C en un reactor de microondas durante 20 horas. Se añadió agua (3 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de metanol al 5 % en acetato de etilo para obtener el **ejemplo 119** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,15-8,10 (3 H, m), 7,59 (1 H, s), 7,26 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 7,12 (1 H, s), 6,93 (1 H, s), 5,20 (2 H, s), 5,11 (2 H, s), 4,36-4,26 (1 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,05-1,89 (6 H, m), 1,75 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 1,50-1,40 (2 H, m), 1,40-1,25 (1 H, m). CL/EM: 419 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,46 min (pureza: 98,7 %).

Ejemplo 120: ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidín-3-carboxílico



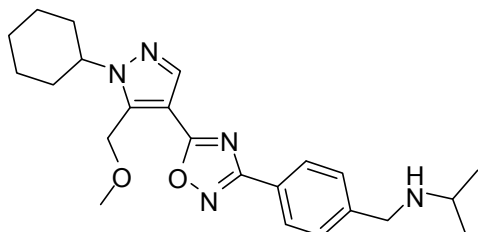
Etapas 1: 4-(5-(1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 88** (etapa 2), pero partiendo del **ejemplo 115** (141,5 mg; 0,37 mmol). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (125 mg; 88,8 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,09 (1 H, s), 8,30 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,05 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,33-4,25 (1 H, m), 3,74-3,69 (2 H, m), 3,44 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,35 (3 H, s), 2,06-1,86 (6 H, m), 1,80-1,70 (1 H, m), 1,50-1,25 (3 H, m). CL/EM: 381 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,39 min (pureza: 72,4 %).

Etapas 2: ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)azetidina-3-carboxílico

Se añadió cianoborohidruro sódico (23 mg; 0,363 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (125,5 mg; 0,33 mmol), obtenido en la etapa 1, y ácido 3-azetidincarboxílico (66,7 mg; 0,66 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (60 µl; 0,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 120** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (Acetona-d₆, 400MHz) δ 8,08-8,06 (3 H, m), 7,52 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,51-4,41 (1 H, m), 3,77-3,69 (4 H, m), 3,57-3,48 (4 H, m), 3,42-3,28 (3 H, m), 3,30 (3 H, s), 2,03-1,88 (6 H, m), 1,75 (1 H, d, J = 13,0 Hz), 1,59-1,45 (2 H, m), 1,38-1,25 (1 H, m). CL/EM: 466 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,53 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 121: N-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)propan-2-amina



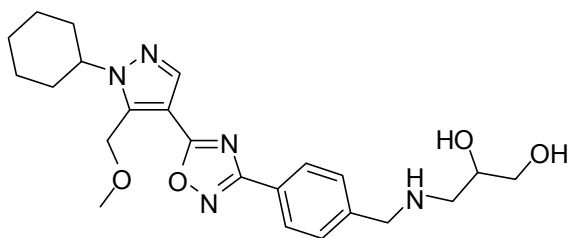
Etapas 1: 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 88** (etapa 2), pero partiendo de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (320 mg; 0,87 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 133** (etapa 1). El compuesto se obtuvo como un sólido blanquecino (285 mg; 89,4 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,11 (1 H, s), 8,33 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,02 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,32 (1 H, td, J = 10,3, 4,9 Hz), 3,44 (3 H, s), 2,07-1,93 (6 H, m), 1,76 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 1,52-1,25 (3 H, m). CL/EM: 367 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 3,97 min (pureza: 89,4 %).

Etapas 2: N-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)propan-2-amina

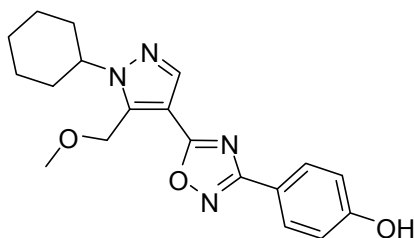
Se añadió cianoborohidruro sódico (18,0 mg; 0,286 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (95,3 mg; 0,26 mmol) e isopropilamina (44,3 µl; 0,52 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (47 µl; 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y se añadió agua (3 ml), y el producto se extrajo en DCM (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con DCM que contenía cantidades crecientes de metanol al 5 % en DCM para obtener el **ejemplo 121** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,15-8,06 (3 H, m), 7,48 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,36-4,26 (1 H, m), 3,89 (2 H, s), 3,47 (3 H, m), 3,00-2,88 (1 H, m), 2,04-1,90 (6 H, m), 1,75 (1 H, d, J = 12,3 Hz), 1,50-1,40 (2 H, m), 1,40-1,25 (1 H, m), 1,18 (6 H, d, J = 6,4 Hz). CL/EM: 410 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,46 min (pureza: 99,0 %).

Ejemplo 122: 3-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)propan-1,2-diol



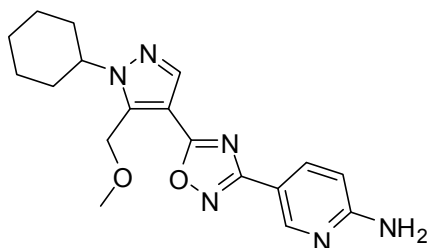
Se añadió cianoborohidruro sódico (18,0 mg; 0,286 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (95,3 mg; 0,26 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 121** (etapa 1) e isopropilamina (44,3 µl; 0,52 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (47 µl; 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y se añadió agua (3 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 2 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de metanol al 5 % en acetato de etilo. El residuo se redisolvió en acetato de etilo (5 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) para obtener el **ejemplo 122** como una goma transparente. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13-8,11 (3 H, m), 7,49 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 5,02 (2 H, s), 4,30 (1 H, td, J = 10,2, 4,9 Hz), 4,01-3,95 (2 H, m), 3,90-3,84 (1 H, m), 3,76 (1 H, dd, J = 11,5, 3,5 Hz), 3,62 (1 H, dd, J = 11,5, 4,5 Hz), 3,42 (3 H, s), 2,95 (2 H, dd, J = 12,3, 3,8 Hz), 2,08-1,93 (6 H, m), 1,76 (1 H, d, J = 12,7 Hz), 1,52-1,40 (2 H, m), 138-1,25 (1H, m). CL/EM: 442 (M+H)⁺. HPLC (método C), t_R 12,10 min (pureza: 95,8 %).

Ejemplo 123: 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol

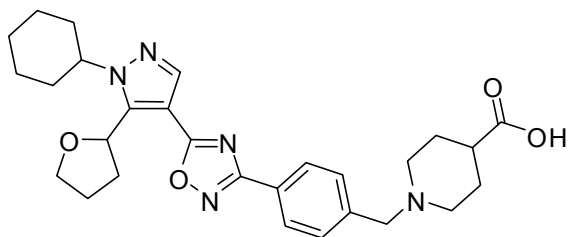


Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (107 mg; 0,56 mmol) a una solución del **compuesto intermedio 31** (95 mg; 0,40 mmol) en MeCN (1,5 ml), seguido de *N*,4-dihidroxibencenocarboximidamida (Fluorochem; 61 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió piridina (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío, se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo para obtener el **ejemplo 123** como una goma de color morado. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,15 (1 H, s), 8,03 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 6,94 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 6,33 (1 H, s), 5,03 (2 H, s), 4,37-4,26 (1 H, m), 3,43 (3 H, s), 2,10-1,88 (6 H, m), 1,80-1,70 (1 H, m), 1,51-1,40 (2 H, m), 1,39-1,25 (1 H, m). CL/EM: 355 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,90 min (pureza: 97,9 %).

Ejemplo 124: 5-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 118** (etapa 1), pero partiendo del **compuesto intermedio 34** (64 mg; 0,46 mmol) para obtener el **ejemplo 124** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,84 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 8,15-8,11 (2 H, m), 6,58 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 5,01 (2 H, s), 4,80 (2 H, s), 4,36-4,26 (1 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,04-1,89 (5 H, m), 1,75 (1 H, d, J = 12,9 Hz), 1,52-1,25 (4 H, m). CL/EM: 355 (M+H)⁺. HPLC (10cm_ESCI_fórmico), t_R = 2,95 min (pureza: 97,5 %).

Ejemplo 125: ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bencil)piperidin-4-carboxílico

5

Etapa 1: (4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

Se añadió hidruro sódico (24,8 mg; 0,62 mmol) a una suspensión del **compuesto intermedio 26** (181,3 mg; 0,62 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (108 mg; 0,651 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la reacción se calentó a 140 °C en un reactor de microondas durante 10 horas. Se añadió agua (3 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo. El compuesto objetivo se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,11 (3 H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,81 (1 H, dd, J = 9,7, 6,8 Hz), 4,78 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 4,49-4,40 (1 H, m), 4,24-4,15 (1 H, m), 4,01 (1 H, td, J = 8,1, 6,0 Hz), 2,57-2,47 (1 H, m), 2,28-2,18 (2H, m), 1,10-1,91 (7 H, m), 1,85-1,80 (1H, m), 1,79-1,70 (1 H, m), 1,45-1,22 (3 H, m). CL/EM: 395 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 3,64 min (pureza: 95,3 %).

10

15

Etapa 2: 4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 88** (etapa 2), pero partiendo de (4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (130,2 mg; 0,33 mmol), obtenido en la etapa 1. El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido (100 mg; 77,2 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,11 (1 H, s), 8,30 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,12 (1 H, s), 8,03 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,81 (1 H, dd, J = 9,7, 6,8 Hz), 4,49-4,40 (1 H, m), 4,21 (1 H, c, J = 7,6 Hz), 4,02 (1 H, td, J = 8,0, 6,1 Hz), 2,57-2,48 (1 H, m), 2,28-2,18 (2 H, m), 2,15-1,90 (7 H, m), 1,75 (1 H, d, J = 11,1 Hz), 1,45-1,23 (3 H, m). CL/EM: 393 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 23,85 min (pureza: 91,7 %).

20

25

Etapa 3: ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)piperidin-4-carboxílico

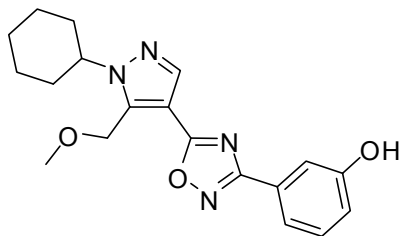
Se añadió cianoborohidruro sódico (17,3 mg; 0,275 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (99 mg; 0,25 mmol), obtenido en la etapa 2 y ácido isonipecótico (64,6 mg; 0,50 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (45 µl; 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el material sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 125** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,20 (1 H, s), 8,04 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,72 (1 H, dd, J = 9,5, 6,9 Hz), 4,47 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 4,16 (1 H, c, J = 7,5 Hz), 3,97 (1 H, c, J = 7,5 Hz), 3,57 (2 H, s), 2,79 (2 H, d, J = 10,9 Hz), 2,55-2,50 (1 H, m), 2,26-2,13 (3 H, m), 2,11-1,78 (11 H, m), 1,72 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 1,65-1,52 (2 H, m), 1,50-1,35 (2 H, m), 1,35 (1 H, m). CL/EM: 506 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,77 min (pureza: 99,2 %).

30

35

Ejemplo 126: 3-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol

40

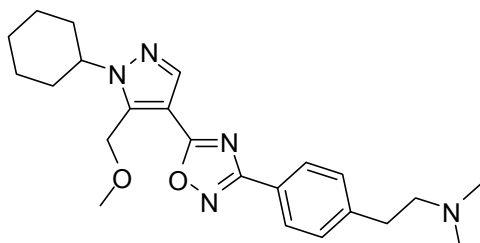


Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (107 mg; 0,56 mmol) a una solución del **compuesto intermedio 31** (95 mg; 0,40 mmol) en MeCN (1,5 ml), seguido del **compuesto intermedio 32** (61 mg; 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió piridina (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 1,5 horas. El solvente se eliminó al vacío, se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de acetato de etilo para obtener el

45

ejemplo 126 como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,14 (1 H, s), 7,73 (1 H, dt, J = 7,7, 1,2 Hz), 7,61 (1 H, dd, J = 2,6, 1,5 Hz), 7,38 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 7,00 (1 H, ddd, J = 8,1, 2,7, 1,0 Hz), 5,10 (1 H, s), 5,03 (2 H, s), 4,35-4,28 (1 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,05-1,90 (6 H, m), 1,76 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 1,51-1,25 (3 H, m). CL/EM: 355 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,92 min (pureza: 99,8 %).

Ejemplo 127: 2-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N,N-dimetiletanamina



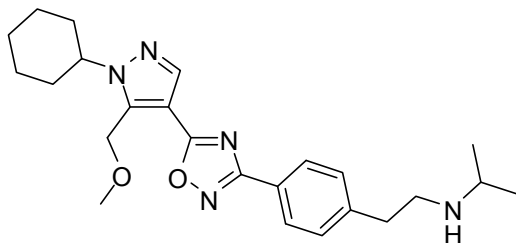
Etapas 1: metanosulfonato de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilo

A una solución del **ejemplo 109** (0,45 g; 1,18 mmol) en DCM (10 ml) se añadió, a 0 °C, diisopropiletanamina (0,30 g; 2,36 mmol) y cloruro de mesilo (0,14 g; 1,29 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 2 horas y se diluyó con DCM (20 ml). Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna Isolute Flash Si II de 20 g y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener metanosulfonato de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilo (0,42 g; 79 %) como un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,15-8,06 (3 H, m), 7,41-7,33 (2 H, m), 5,03 (2 H, s), 4,51-4,41 (2 H, m), 4,35-4,26 (1 H, m), 3,43 (3 H, s), 3,16-3,09 (2 H, m), 2,92-2,85 (3 H, m), 2,05-1,90 (6 H, m), 1,76 (1 H, d, J = 12,7 Hz), 1,50-1,25 (3 H, m).

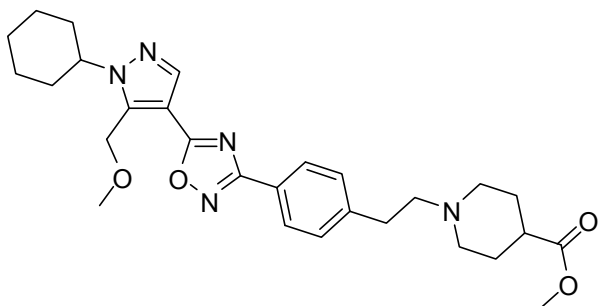
Etapas 2: 2-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N,N-dimetiletanamina

A una solución de metanosulfonato de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilo, obtenido en la etapa 1 (0,14 g; 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió carbonato de potasio (94 mg; 0,68 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (50 mg; 0,62 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. Se añadieron a la mezcla DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 127** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,28-8,20 (1 H, m), 8,02 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,48 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 5,04 (2 H, s), 4,41 (1 H, t, J = 10,1 Hz), 3,38 (3 H, s), 2,85 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,25 (6 H, s), 1,97-1,83 (6 H, m), 1,77-1,66 (1 H, m), 1,55-1,39 (2 H, m), 1,34-1,20 (1 H, m). CL/EM: 410 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR = 12,68 min (pureza: 97,2 %).

Ejemplo 128: N-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)propan-2-amina, formato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 127** (etapa 2), pero partiendo de isopropilamina (36 mg; 0,62 mmol) para obtener el **ejemplo 128** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,38 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,04 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,05 (2 H, s), 4,47-4,37 (1 H, m), 3,38 (3 H, s), 3,03-2,89 (5 H, m), 1,96-1,83 (6 H, m), 1,73 (1 H, d, J = 12,7 Hz), 1,54-1,40 (2 H, m), 1,28 (1 H, t, J = 12,4 Hz), 1,11 (6 H, d, J = 6,3 Hz). CL/EM: 424 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,53 min (pureza: 99,0 %).

Ejemplo 129: 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)piperidin-4-carboxilato de metilo

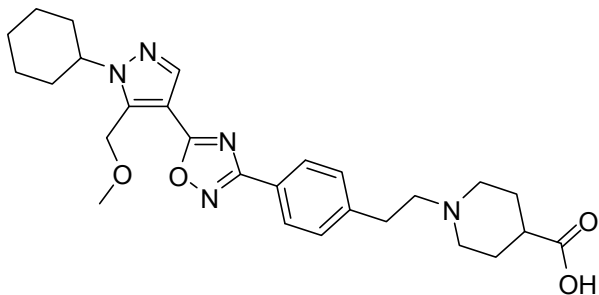
5

10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 127** (etapa 2), pero partiendo de clorhidrato de piperidin-4-carboxilato de metilo (0,11 g; 0,62 mmol) para obtener el **ejemplo 129** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,24 (1 H, s), 8,01 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,04 (2 H, s), 4,46-4,37 (1 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,38 (3 H, s), 2,93-2,80 (4 H, m), 2,65-2,51 (3 H, m), 2,42-2,28 (1 H, m), 2,17-1,98 (2 H, m), 1,99-1,81 (7 H, m), 1,78-1,67 (1 H, m), 1,67-1,39 (4 H, m), 1,34-1,19 (1 H, m). CL/EM: 507 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR = 13,10 min (pureza: 89,7 %).

Ejemplo 130: ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil)piperidin-4-carboxílico

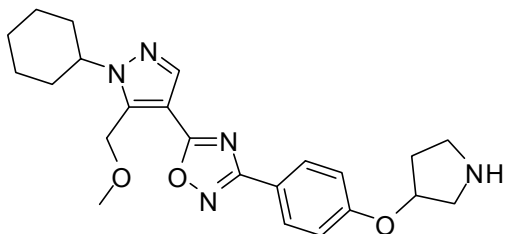
15



20

A una solución del **ejemplo 129** (40 mg; 0,078 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (6 mg; 0,15 mmol) y agua (0,3 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en agua (1 ml) y la mezcla se acidificó hasta pH 5 con HCl. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener el **ejemplo 130** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,08 (1 H, s), 8,00-7,98 (2 H, m), 7,47-7,45 (2 H, m), 4,98 (2 H, s), 4,41-4,39 (1 H, m), 3,39 (3 H, s), 3,29-2,47 (9 H, m), 2,08-1,80 (8 H, m), 1,79-1,70 (1 H, m), 1,52-1,39 (4 H, m), 1,37-1,25 (1 H, m). CL/EM: 494 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,48 min (pureza: 93,6 %).

25

Ejemplo 131: 5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol

30

Etapa 1: 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

35

A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Aldrich; 7,42 g, 39,6 mmol) en DCM (20 ml) se añadió, a 0 °C, trietilamina (8,44 ml; 48,5 mmol) y, a continuación, cloruro de mesilo (3,13 ml; 40 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a TA y, a continuación, se añadió agua y el producto se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para obtener 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,26 g; 77 %) como un aceite de color marrón. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 5,27-5,20 (1 H, m), 3,70-3,49 (4 H, m), 3,04 (3 H, s), 2,90-2,05 (2 H, m), 1,46 (9 H, s).

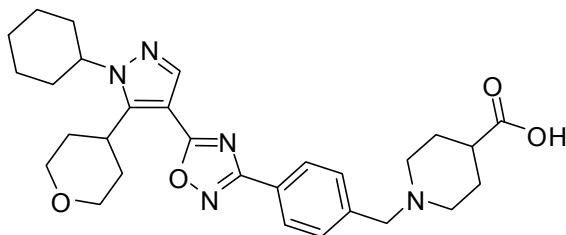
Etapla 2: 3-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 1, (0,15 g; 0,56 mmol), en DMF (2 ml) se añadió el **ejemplo 123** (0,10 g; 0,28 mmol) y carbonato de potasio (42 mg; 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna Isolute Flash Si II de 20 g y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 3-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (1 H, s), 8,08 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,97 (1 H, s), 4,35-4,27 (1 H, m), 3,72-3,47 (4 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,30-2,07 (2 H, m), 2,08-1,89 (5 H, m), 1,80-1,70 (1 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,44-1,25 (4 H, m). CL/EM: 524 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR = 23,0 min (pureza: 98,2 %).

Etapla 3: 5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol

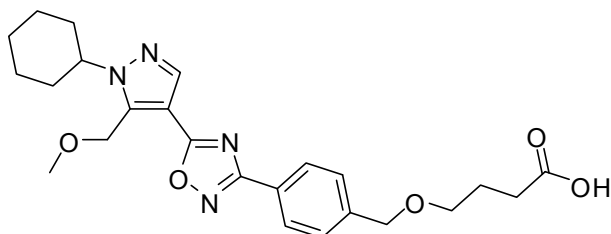
A una solución de 3-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 2, (92 mg; 0,17 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en una solución de NaHCO₃ saturado (50 ml) y el producto se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para obtener el **ejemplo 131** como un aceite de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,12 (1 H, s), 8,06 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 6,96 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 5,02 (2 H, s), 4,95 (1 H, s), 4,33-4,26 (1 H, m), 3,41 (3 H, s), 3,41-3,00 (4 H, m), 2,21-1,91 (8 H, m), 1,85-1,65 (1 H, m), 1,49-1,21 (4 H, m). CL/EM: 424 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 2,43 min (pureza: 98,7 %).

Ejemplo 132: ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)piperidin-4-carboxílico



Se añadió cianoborohidruro sódico (23 mg; 0,363 mmol) a una solución de 4-(5-(1-ciclohexil-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (125,5 mg; 0,33 mmol), obtenido como se describe en el **ejemplo 120** (etapa 1) y ácido 3-azeditincarboxílico (66,7 mg; 0,66 mmol) en metanol (3 ml) y ácido acético (60 µl; 0,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para obtener el **ejemplo 132** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,18 (1 H, s), 8,05 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 4,55-4,48 (1 H, m), 4,04 (2 H, dd, J = 11,3, 4,1 Hz), 3,74 (1 H, t, J = 12,6 Hz), 3,57 (4 H, t, J = 11,7 Hz), 2,80 (2 H, d, J = 11,0 Hz), 2,51-2,89 (2 H, m), 2,27-2,18 (1 H, m), 2,06 (2 H, t, J = 11,2 Hz), 1,91-1,80 (8 H, m), 1,75 (1 H, d, J = 11,5 Hz), 1,66-1,50 (6 H, m), 1,31-1,20 (1 H, m). CL/EM: 520 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,42 min (pureza: 98,1 %).

Ejemplo 133: ácido 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benciloxi)butanoico



Etapla 1: (4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

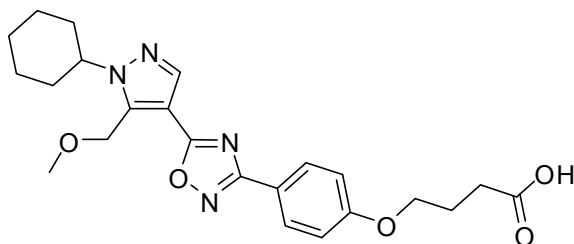
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 125** (etapa 1), pero partiendo del **compuesto intermedio 18** (757 mg; 3,0 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (523,5 mg; 3,15 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color rojo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,16-8,11 (3 H, m), 7,50 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,79 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,35-4,28 (1 H, m), 3,42 (3 H, s), 2,09-1,90 (6 H, m), 1,82-1,73 (2 H, m), 1,52-1,25 (3 H, m). CL/EM: 369 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 3,47 min (pureza: 88,0 %).

Etapla 2: 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benciloxi)butanoato de terc-butilo

A una solución de 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (85 mg; 0,23 mmol), obtenido en la etapa 1, y sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio (8 mg; 0,023 mmol) en tolueno (0,6 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (368 mg; 9,2 mmol) en agua (0,6 ml) seguido de 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (58 mg; 0,26 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (116 mg; 0,52 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 5 horas. Se añadió una tercera porción de 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (116 mg; 0,52 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. Se añadió DCM (5 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benciloxi)butanoato de *terc*-butilo como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,14 (1 H, s), 8,12 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,57 (2 H, s), 4,36-4,30 (1 H, m), 3,53 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,43 (3 H, s), 2,36 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,03-1,89 (8 H, m), 1,78-1,73 (1 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,46-1,26 (3 H, m). CL/EM: 511 (M+H)⁺. HPLC (método H), tR = 4,96 min (pureza: 97,7 %).

Etapla 3: ácido 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benciloxi)butanoico

Una solución de 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benciloxi)butanoato de *terc*-butilo (41 mg; 0,08 mmol), obtenido en la etapa 1, en HCl 4 M en dioxano (1 ml) se calentó a 70 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío para obtener el **ejemplo 133** como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,14 (1 H, s), 8,12 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,46 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,58 (2 H, s), 4,36-4,28 (1 H, m), 3,58 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 3,43 (3 H, s), 2,52 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,07-1,91 (8 H, m), 1,79-1,70 (1 H, m), 1,50-1,27 (3 H, m). CL/EM: 455 (M+H)⁺. HPLC (método H), tR = 4,47 min (pureza: 96,9 %).

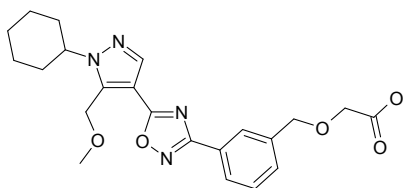
Ejemplo 134: ácido 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)butanoico**Etapla 1: 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)butanoato de terc-butilo**

A una solución del **ejemplo 123** (124 mg; 0,35 mmol) y sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio (12 mg; 0,035 mmol) en tolueno (0,9 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (560 mg; 14,0 mmol) en agua (0,9 ml) seguido de 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (89 mg; 0,40 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. Se añadió MeCN (1 ml) y una porción adicional de 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (178 mg; 0,80 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 5 horas. Se añadió una tercera porción de 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (178 mg; 0,80 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. Se añadió DCM (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en una columna 12+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)butanoato de *terc*-butilo como un sólido de color blanco (139 mg, 80 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,12 (1 H, s), 8,06 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 6,99 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,36-4,23 (1 H, m), 4,07 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,42 (3 H, s), 2,45 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 2,15-2,04 (2 H, m), 2,11-1,90 (6 H, m), 1,81-1,68 (1 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,47-1,26 (3 H, m). CL/EM: 497 (M+H)⁺. HPLC (método J), tR = 25,85 min (pureza: 97,6 %).

Etapla 2: ácido 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)butanoico

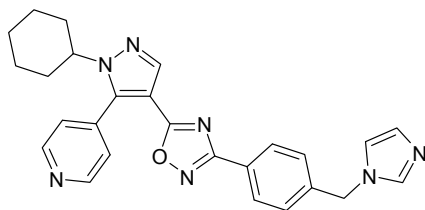
Una solución de 4-(4-(5-(1-ciclohexil-5-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi)butanoato de *terc*-butilo (130 mg; 0,26 mmol), obtenido en la etapa 1, en HCl 4 M en dioxano (4 ml) se calentó a 70 °C durante 8 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con petróleo para obtener el **ejemplo 134** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,13 (1 H, s), 8,07 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 6,99 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 5,03 (2 H, s), 4,33-4,28 (1 H, m), 4,11 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 3,42 (3 H, s), 2,63 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,21-2,12 (2 H, m), 2,07-1,89 (6 H, m), 1,79-1,70 (1 H, m), 1,49-1,26 (3 H, m). CL/EM: 439 (M+H)⁺. HPLC (método H), tR = 4,45 min (pureza: 97,2 %).

Ejemplo 135: ácido {3-[5-(1-ciclohexil-5-metoximetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benciloxi}-acético



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 133**, sustituyendo 4-bromobutanoato de *terc*-butilo por 2-bromoacetato de *terc*-butilo. Se aisló como un aceite incoloro. CL/EM: 427 (M+H)⁺. 425 (M-H)⁻. HPLC (método H), tR = 4,52 min (pureza: 98,1 %).

Ejemplo 136: 4-[2-ciclohexil-4-[3-(4-imidazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2H-pirazol-3-il]-piridina

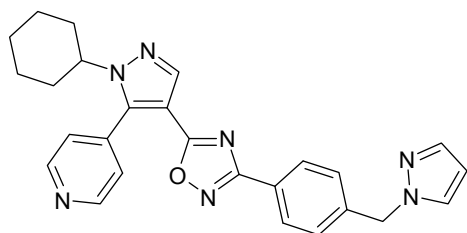


10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 119**, sustituyendo el **compuesto intermedio 18** por el **compuesto intermedio 7**. Se aisló como un sólido blanquecino. CL/EM: 452 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,37 min (pureza: 99,4 %).

15

Ejemplo 137: 4-[2-ciclohexil-4-[3-(4-pirazol-1-ilmetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2H-pirazol-3-il]-piridina



20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 114**, sustituyendo el **compuesto intermedio 18** por el **compuesto intermedio 7**. Se aisló como un sólido blanquecino. CL/EM: 452 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR = 3,66 min (pureza: 98,2 %).

Ejemplo 156: ensayos *in vitro*

25

Ensayo de unión al receptor: Se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S1P1 o S1P3 para su uso en estudios de unión a ligando y a 35S-GTPγS. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA 2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y en mezcla de inhibidores de proteasas completa 1× (Roche) y se rompieron a 4 °C mediante descompresión de N2 usando una bomba de disrupción celular (Parr Instrument). Tras la centrifugación a 1000 RPM durante 10 min a 4°C, el sobrenadante se resuspendió en tampón A y se centrifugó de nuevo a 19 000 RPM durante 60 min a 4°C. El sedimento se resuspendió a continuación en HEPES 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM (tampón B) y mezcla de inhibidores de proteasas sin EDTA completa 1× y se homogeneizó usando un homogeneizador. Las membranas se ultracongelaron en N2 líquido y se conservaron a -80 °C. Se añadió [33P]esfingosina 1-fosfato (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) a los compuestos del ensayo en DMSO. Se añadieron las membranas y las microesferas WGA PSA (GE Healthcare) hasta obtener un volumen final de 100 µl en placas de 96 pocillos con concentraciones del ensayo de 25 pM o 10 pM de [33P]esfingosina 1-fosfato (respectivamente para S1P1 o S1P3), HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl2 5 mM, NaCl 100 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,4 %, 1-5 µg/pocillo de proteínas y 100 µg/pocillo de microesferas WGA SPA. La unión se realizó durante 60 min a TA en un agitador y la radiactividad unida se midió en un contador 1450 MicroBeta de PerkinElmer. La unión específica se calculó restando la radiactividad restante en presencia de un exceso de 1000 veces de S1P sin marcar. Los datos de unión se analizaron usando el programa GraphPad Prism.

40

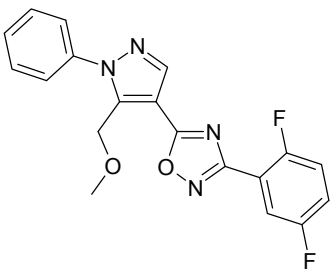
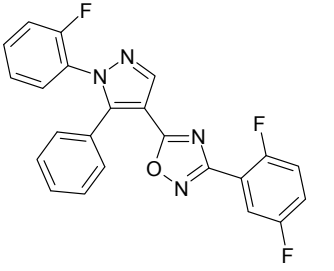
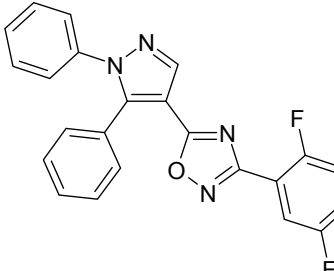
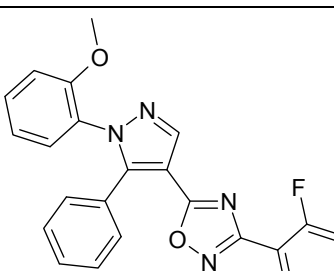
Medidas de la unión de 35S-GTPγS: Las membranas (1 a 10 µg de proteínas) preparadas como se describe anteriormente, se incubaron en placas de centelleo de 96 pocillos (PerkinElmer) con compuestos de ensayo diluidos en

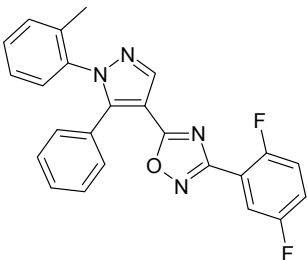
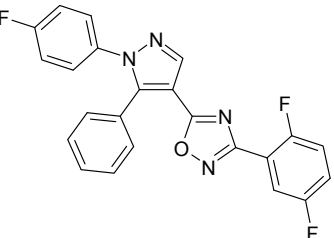
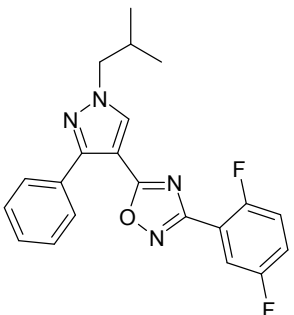
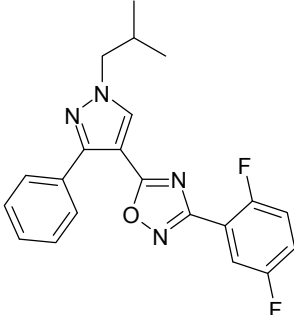
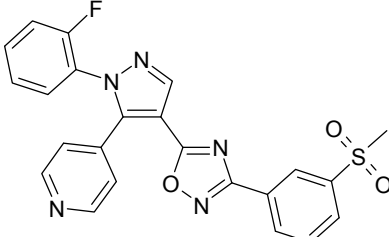
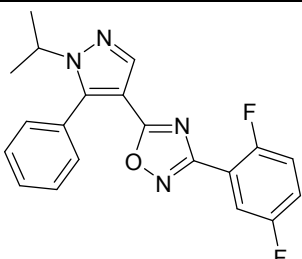
5 DMSO, en 180 μ l de HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 2 μ g/pocillo de saponina, BSA sin ácidos grasos al 0,2 % (tampón de ensayo), NaCl 140 mM y GDP 1,7 μ M. El ensayo se inició con la adición de 20 μ l de [35S]-GTP γ S 1,5 nM (1100 Ci/mmol; GE Healthcare) en tampón de ensayo. Después de 60 min de incubación a 30°C en un agitador, las placas se centrifugaron durante 10 min a 2000 RPM. Se desechó el sobrenadante y la radioactividad unida a la

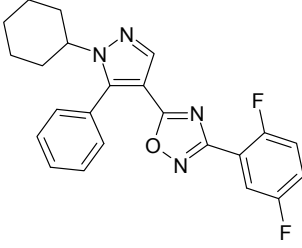
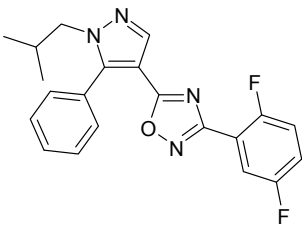
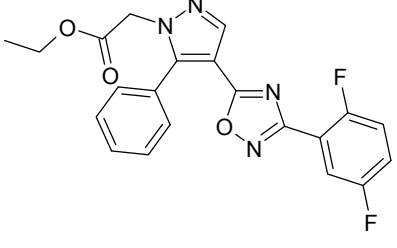
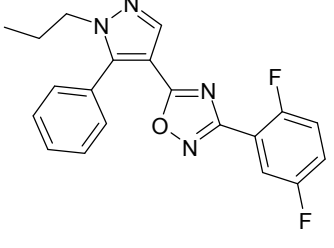
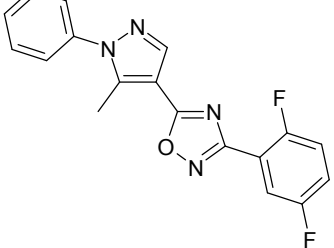
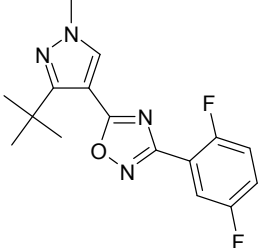
10 membrana se midió en un contador 1450 MicroBeta de PerkinElmer. Se realizaron las medias de las muestras por triplicado y se expresaron como % de la respuesta relativa a la activación de S1P en ausencia de compuesto (n = 2).

Los compuestos de fórmula I tienen utilidad como agentes inmunorreguladores como demostraba su actividad como agonistas potentes y selectivos del receptor S1P1 sobre el receptor S1P3 según se midió en los ensayos descritos anteriormente. En particular, los compuestos de fórmula I muestran selectividad por el receptor S1P1 sobre el receptor S1P3 según lo medido por el cociente de CE50 del receptor S1P1 con respecto a la CE50 del receptor S1P3 evaluado en el ensayo de unión a 35S-GTP γ S descrito anteriormente.

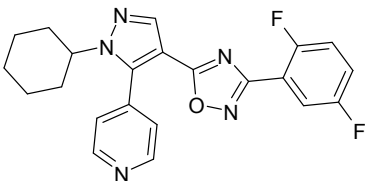
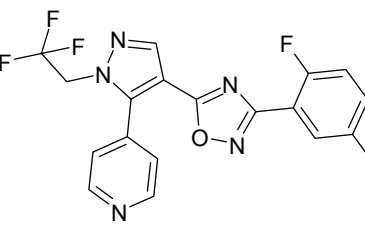
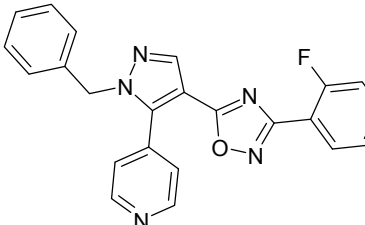
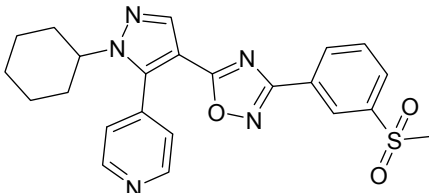
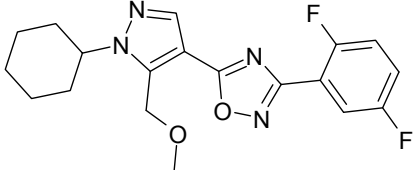
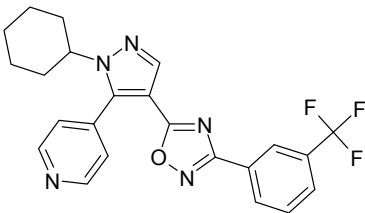
Se han obtenidos los siguientes resultados:
 (Los ejemplos según la invención se mencionan en la reivindicación 3)

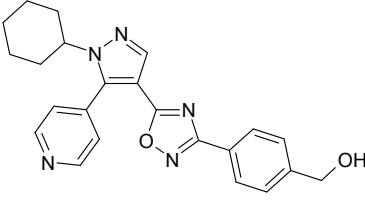
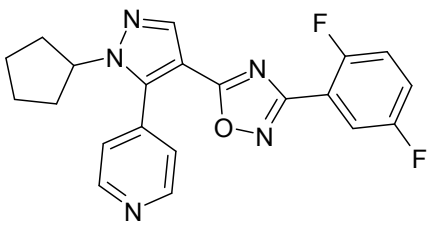
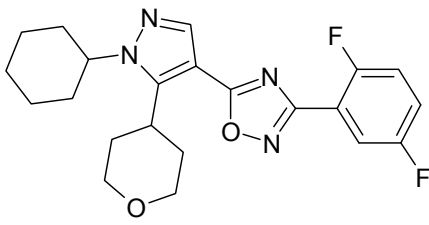
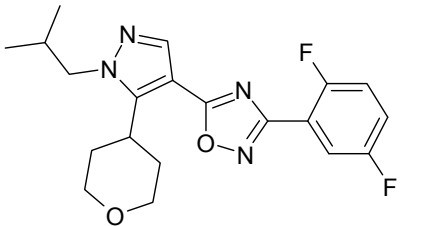
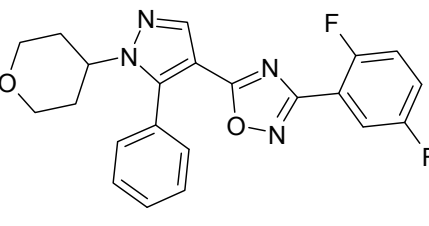
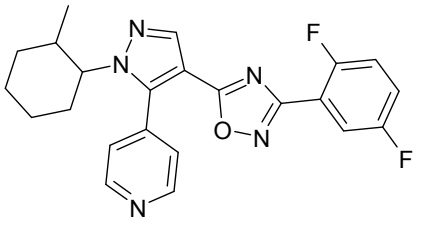
N.º de ejemplo	Fórmula	S1P1		S1P3
		Unión	GTP γ S	GTP γ S
		Ki (μ M)	CE50 (μ M)	CE50 (μ M)
1		0,272	0,304	>20
2		---	0,024	---
3		0,008	0,077	---
4		---	0,284	---

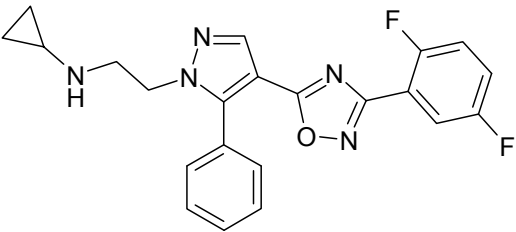
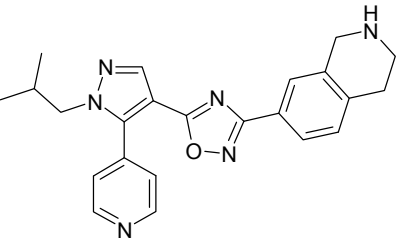
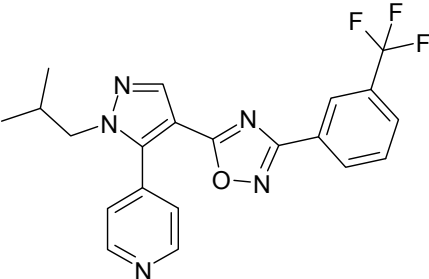
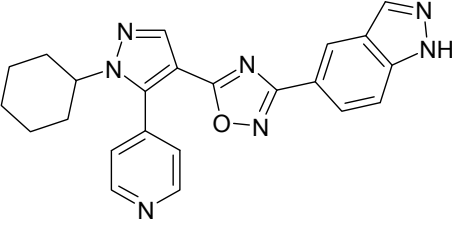
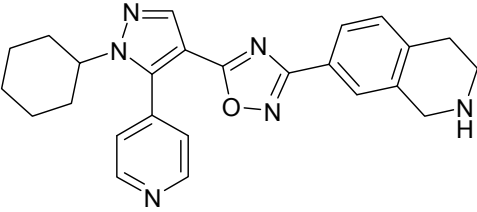
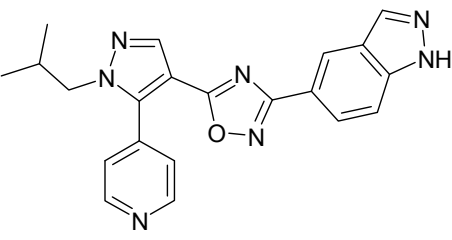
5		0,013	0,255	---
6		0,013	0,235	---
7		---	0,288	---
8		0,003	0,003	---
9		0,005	0,028	>20
10		---	0,172	---

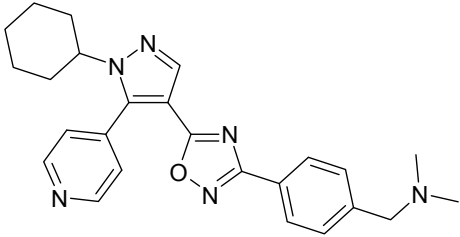
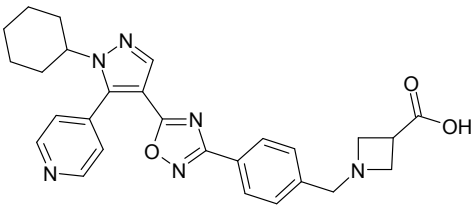
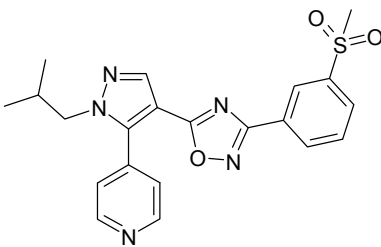
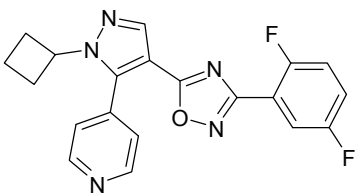
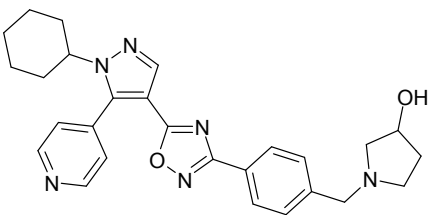
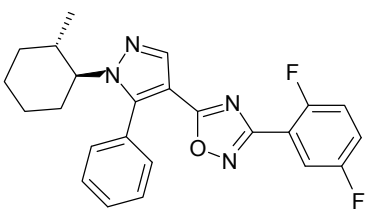
11		0,009	0,006	0,142
12		0,007	0,036	---
13		0,023	0,096	---
14		---	0,201	---
15		---	0,192	---
16		---	0,901	---

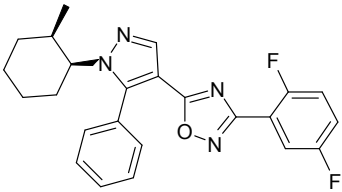
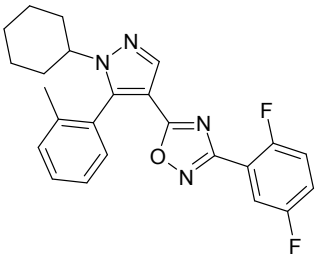
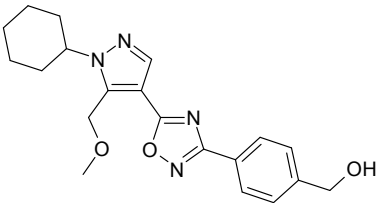
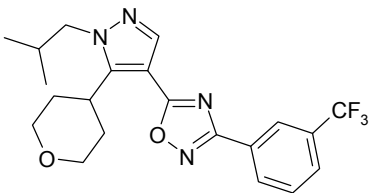
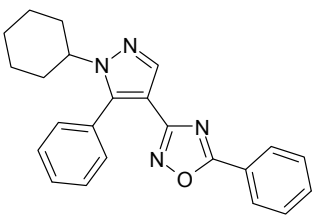
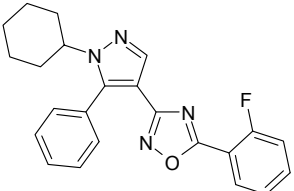
17		---	0,648	---
18		---	0,776	---
19		0,009	0,018	---
20		---	0,172	---
21		---	0,081	---
22		---	0,37	---

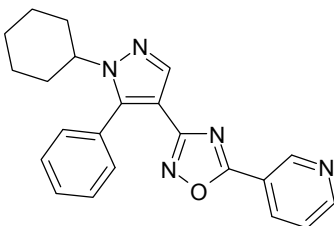
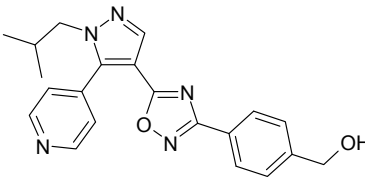
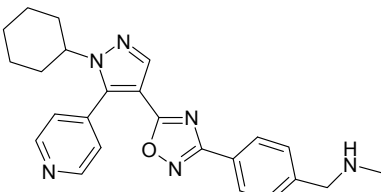
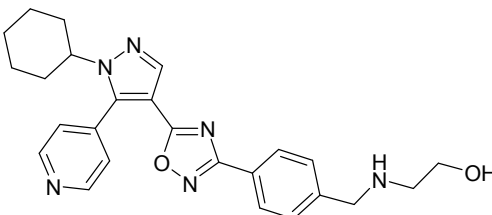
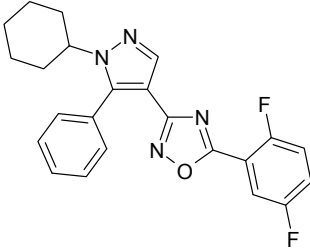
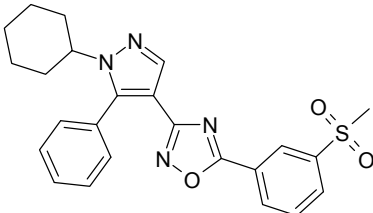
23		0,005	0,004	---
24		---	0,292	---
25		---	0,148	---
26		---	0,029	---
27		---	0,027	---
28		---	0,016	2,66

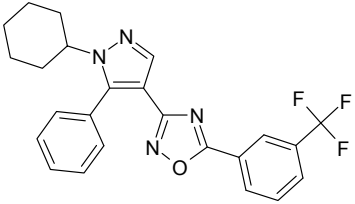
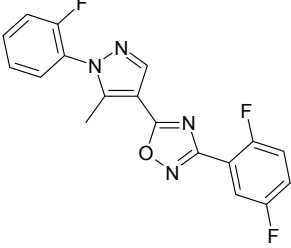
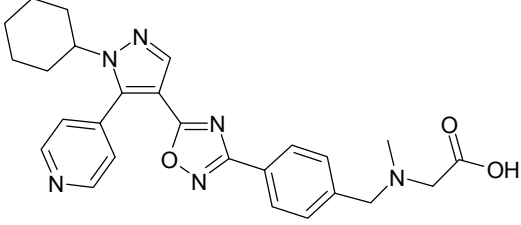
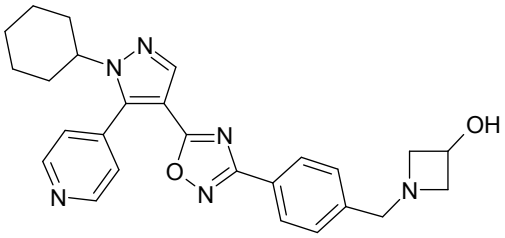
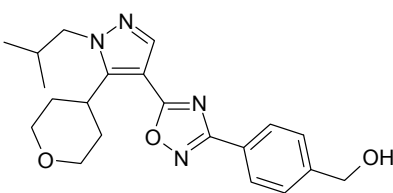
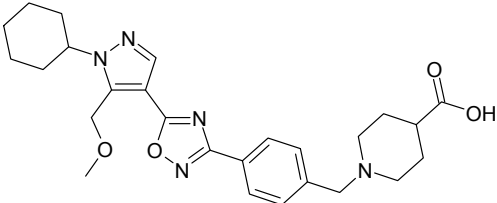
29		---	0,024	---
30		---	0,02	---
31		---	0,012	>20
32		---	0,18	---
33		---	0,216	---
34		---	0,006	1,61

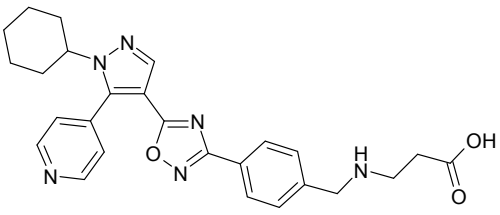
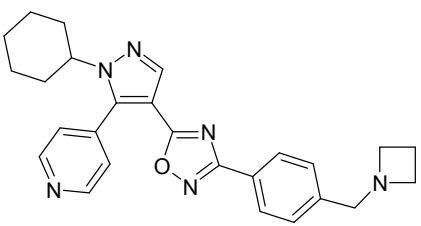
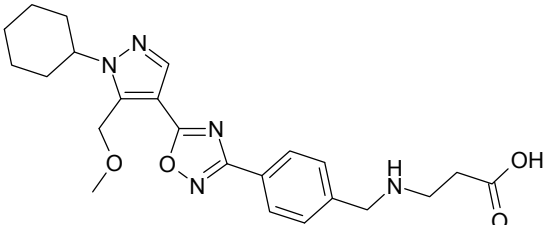
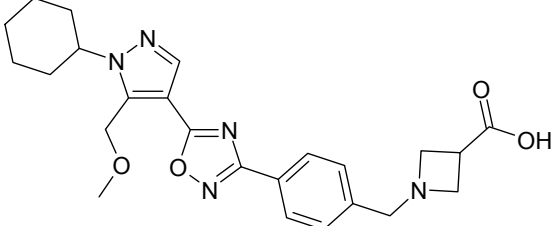
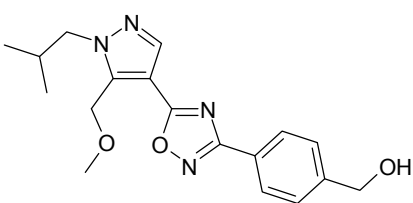
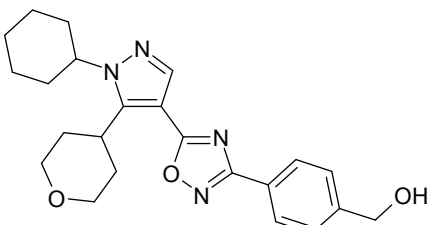
35		---	0,931	---
36		---	0,114	---
37		---	0,009	>20
38		0,068	0,003	0,474
39		---	0,016	---
40		---	0,011	0,523

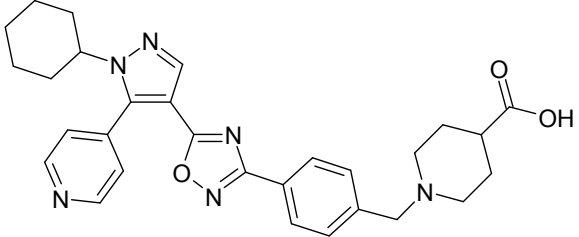
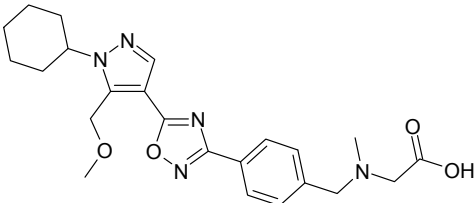
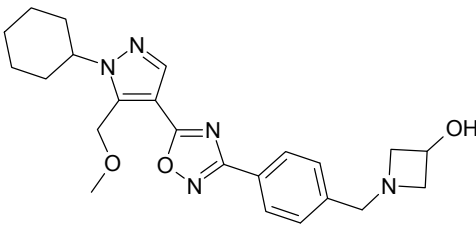
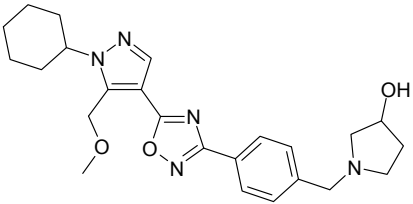
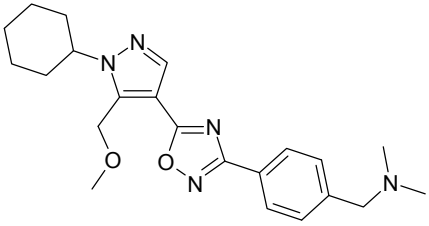
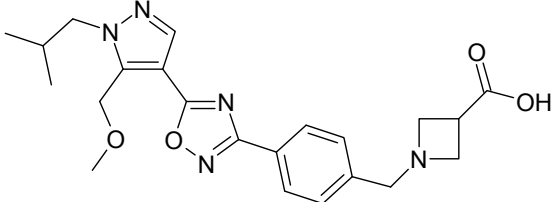
41		---	0,009	0,486
42		---	0,001	1,022
43		---	0,292	---
44		---	0,402	---
45		---	0,01	---
46		---	0,026	---

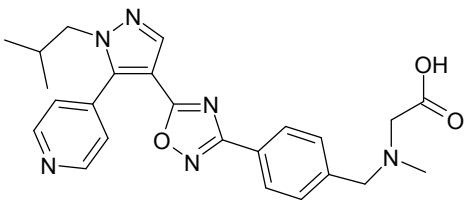
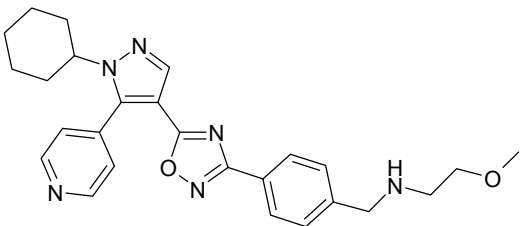
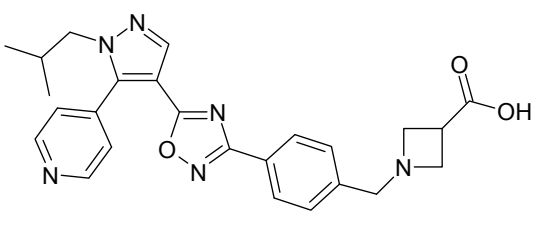
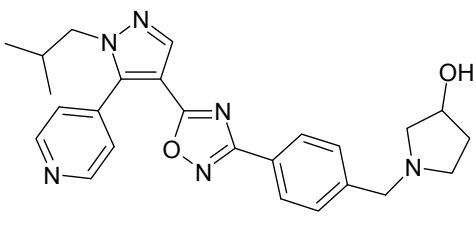
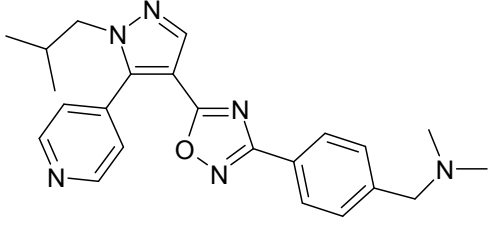
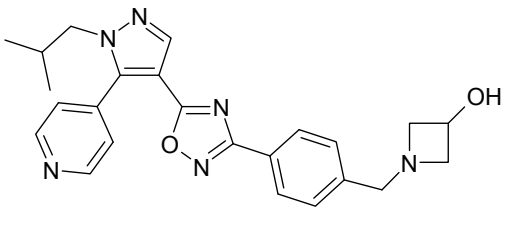
47		---	0,008	0,571
48		---	0,047	---
49		---	0,229	---
50		---	0,211	---
51		---	0,31	---
52		---	0,313	---

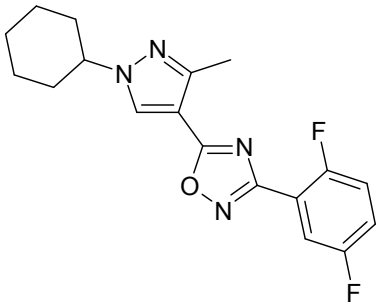
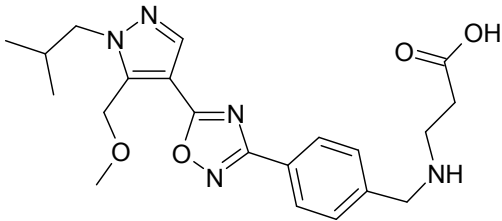
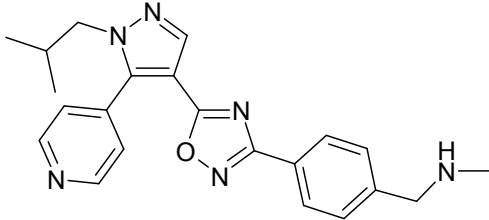
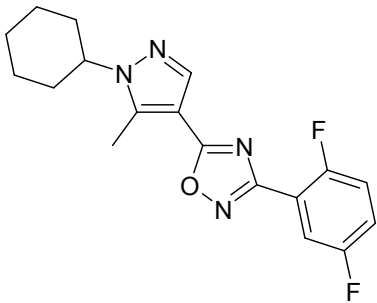
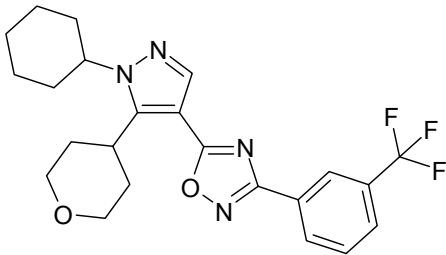
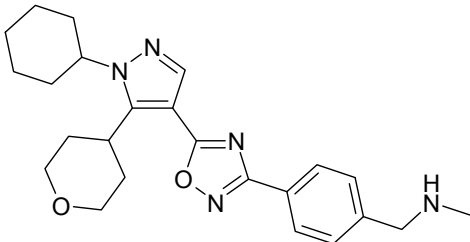
53		---	0,164	---
54		---	0,189	---
55		---	0,024	---
56		---	0,011	---
57		---	0,049	---
58		---	0,157	---

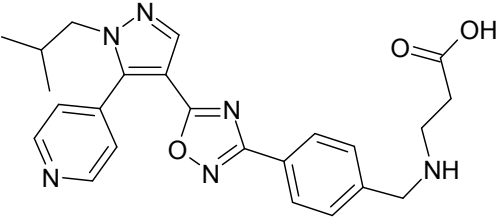
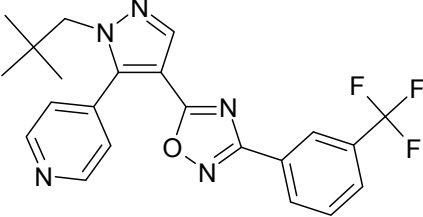
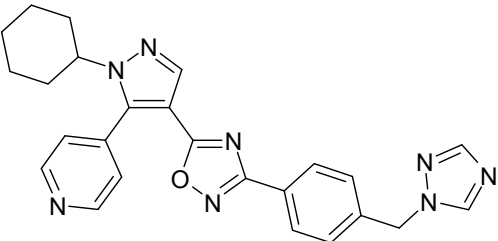
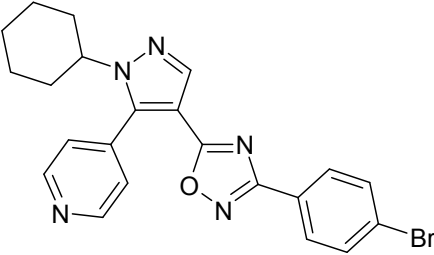
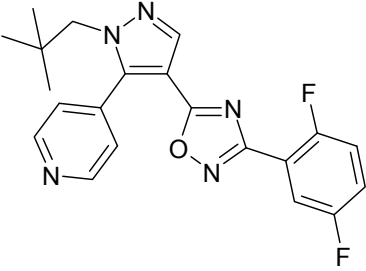
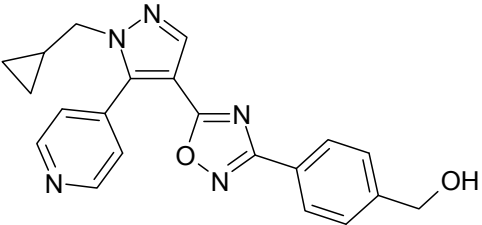
59		---	0,335	---
60		---	0,32	---
61		---	0,022	---
62		---	0,003	---
63		---	0,428	---
64		---	0,099	---

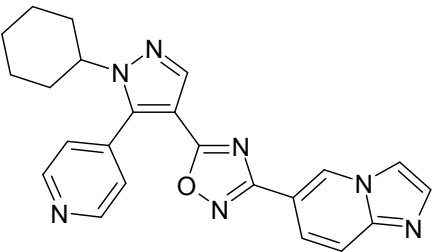
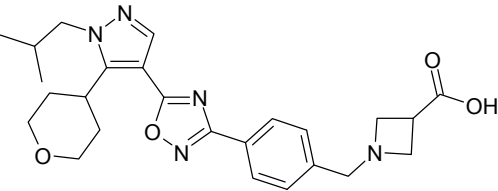
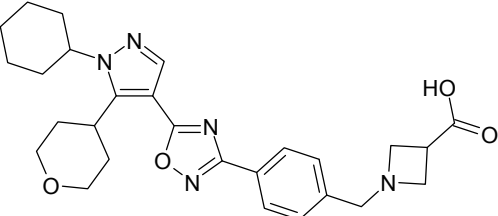
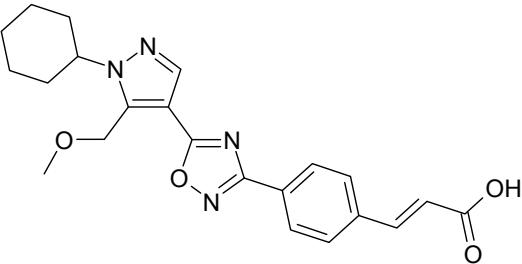
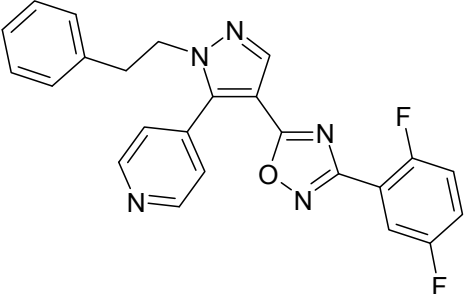
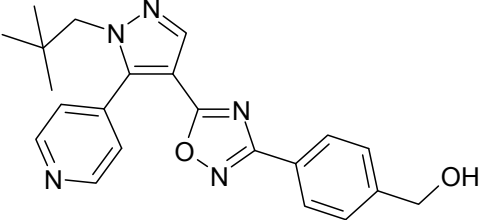
65		---	0,001	---
66		---	0,013	---
67		---	0,0014	---
68		---	0,0003	---
69		---	0,437	---
70		---	0,082	---

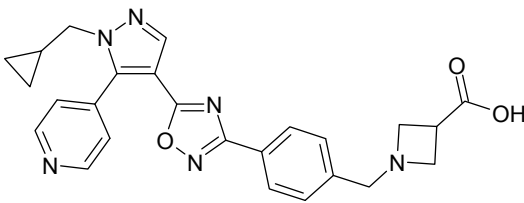
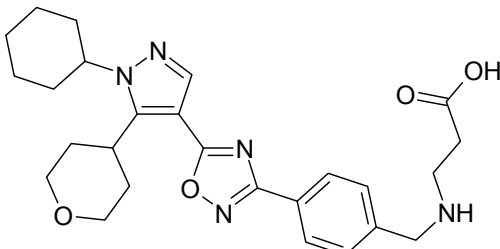
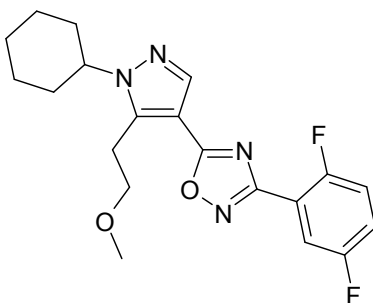
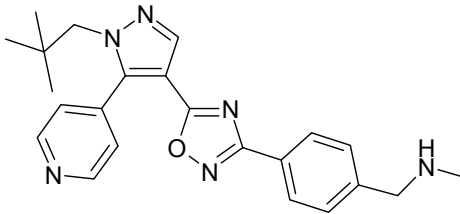
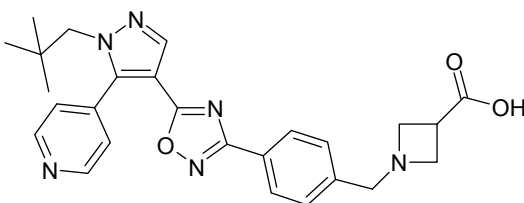
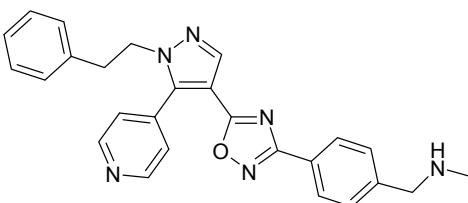
71		---	0,006	---
72		---	0,119	---
73		---	0,03	---
74		---	0,086	---
75		---	0,063	---
76		---	0,023	---

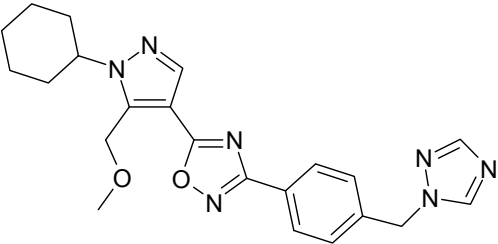
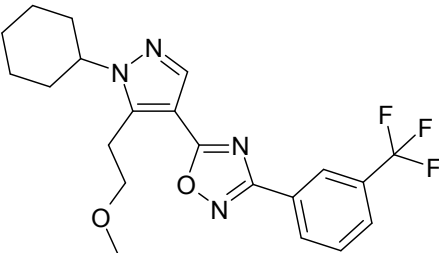
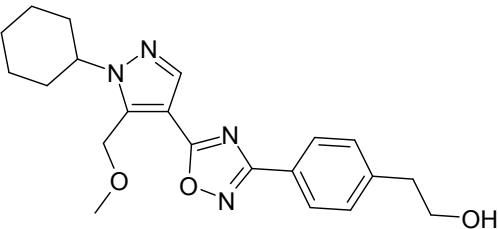
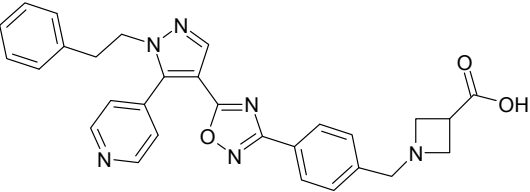
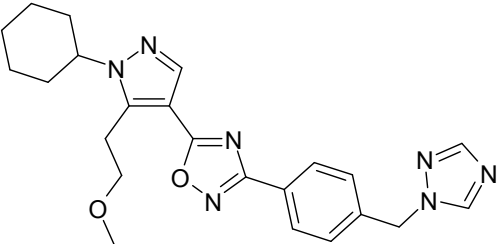
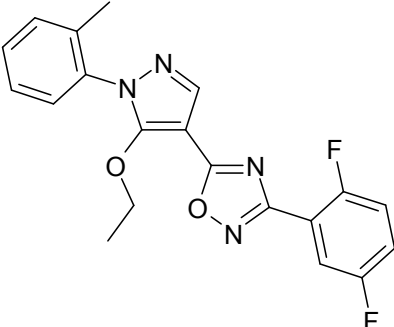
77		---	0,837	---
78		---	0,067	---
79		0,0023	0,0095	1,47
80		---	0,252	---
81		---	0,195	---
82		---	0,156	---

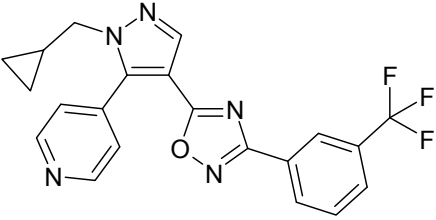
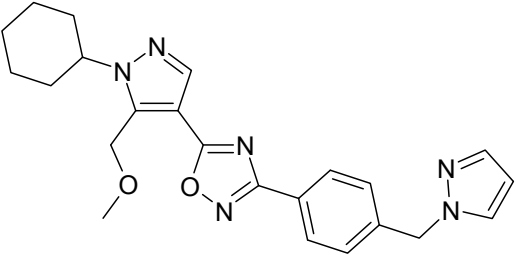
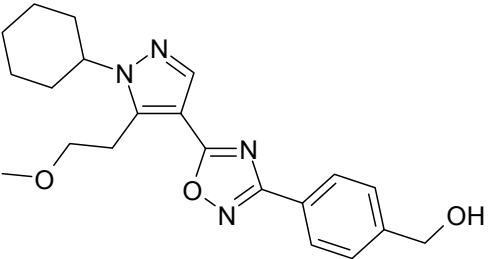
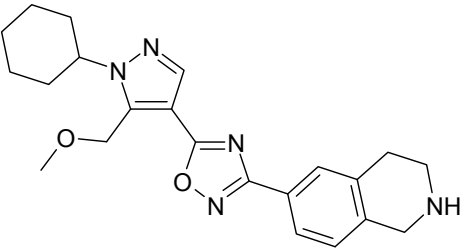
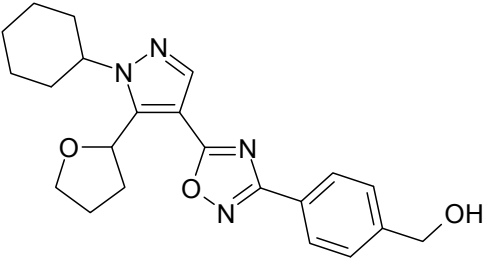
83		---	0,313	---
84		---	0,288	---
85		---	0,179	---
86		---	0,306	---
87		---	0,361	---
88		---	0,047	---

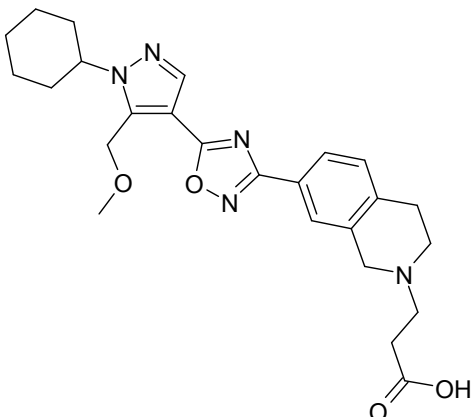
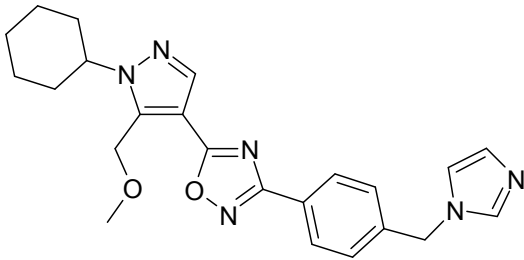
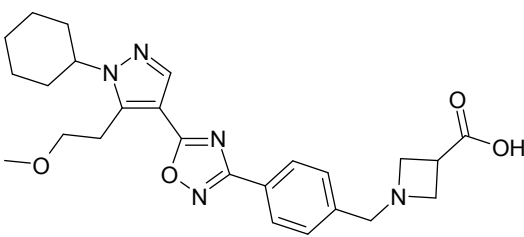
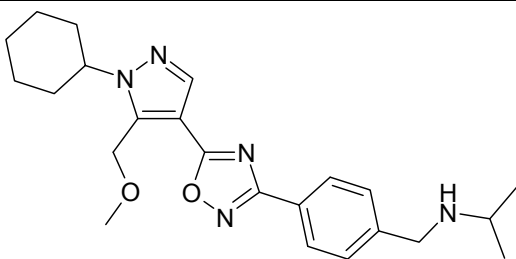
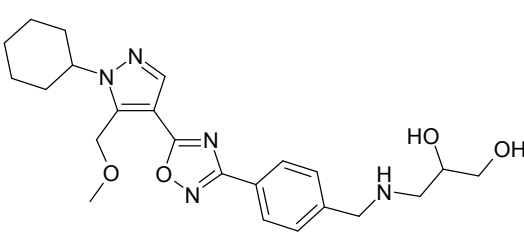
89		---	0,012	1,64
90		---	0,035	---
91		---	0,0085	0,147
92		---	0,158	---
93		---	0,301	---
94		---	0,387	---

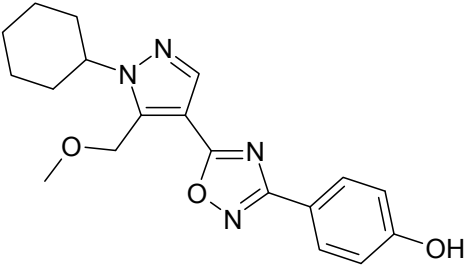
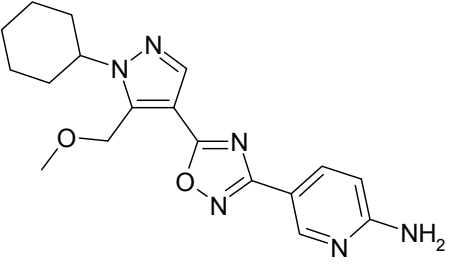
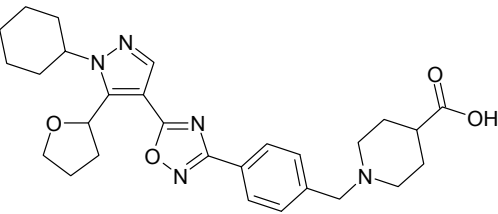
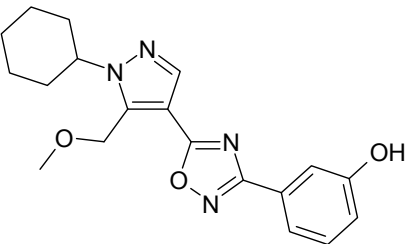
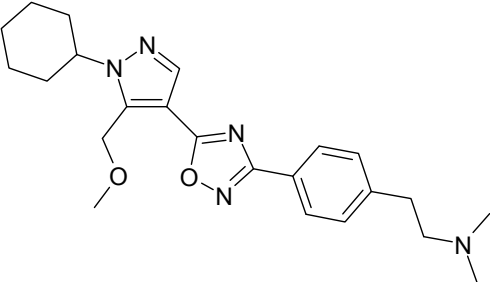
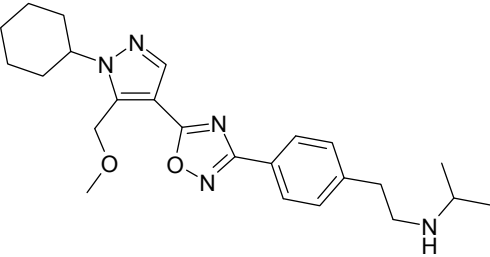
95		---	0,096	---
96		0,0065	0,031	2,25
97		0,0007	0,0014	0,138
98		0,409	---	---
99		---	0,496	---
100		---	0,377	---

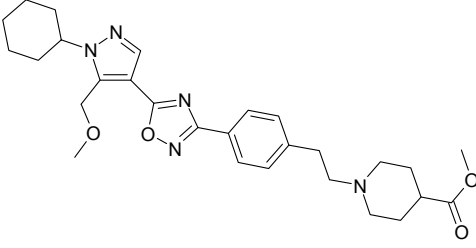
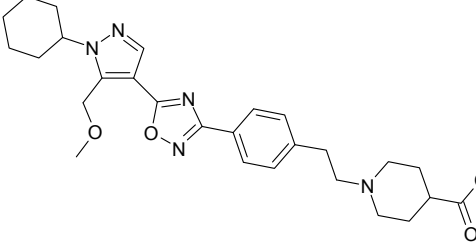
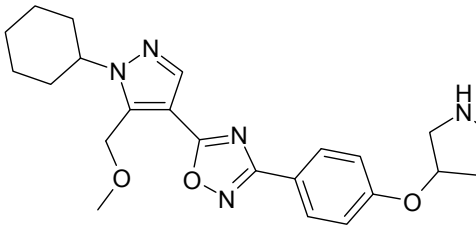
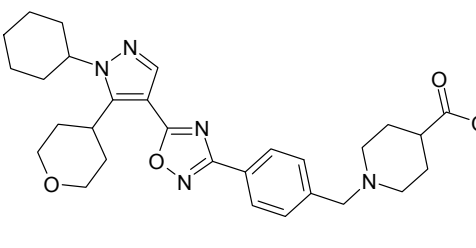
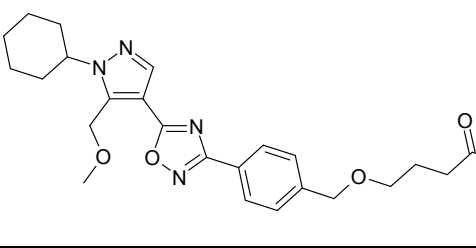
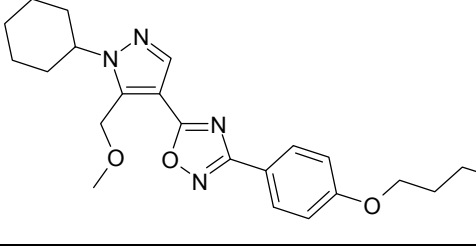
101		0,0018	0,012	1,62
102		0,0008	0,0021	0,214
103		---	0,035	---
104		---	0,314	---
105		0,034	0,042	---
106		---	0,458	---

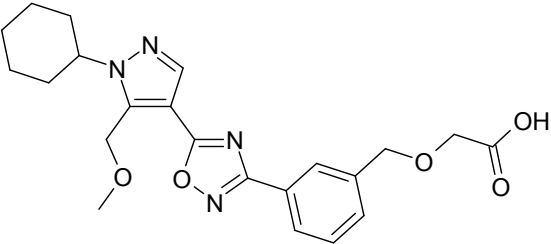
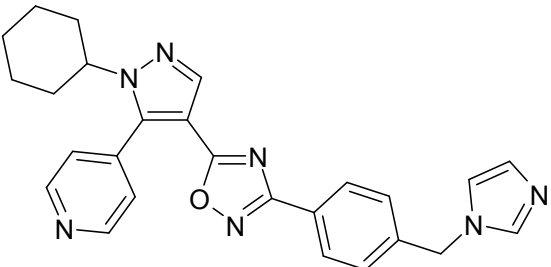
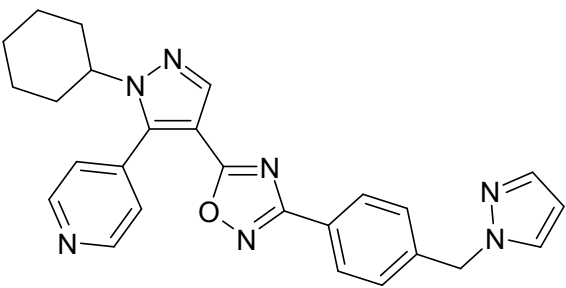
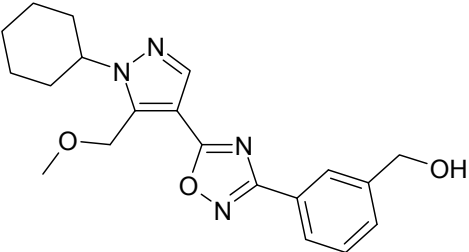
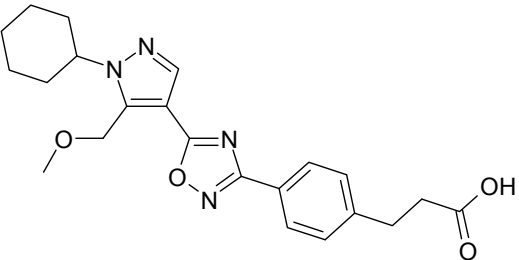
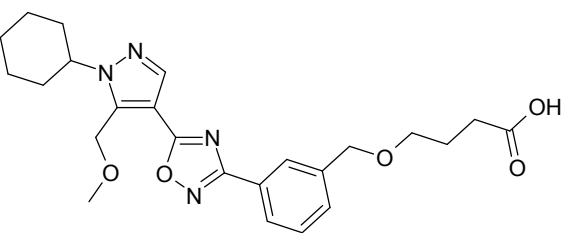
107		---	0,045	---
108		---	0,102	---
109		---	0,312	---
110		---	0,040	---
111		---	0,029	---
112		---	0,094	---

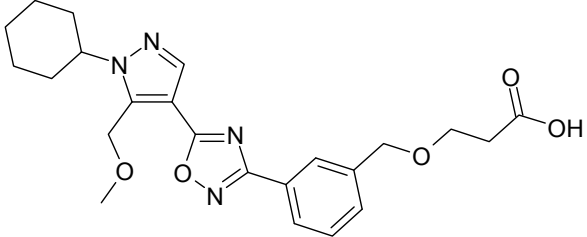
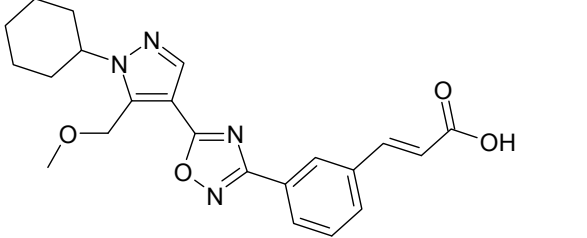
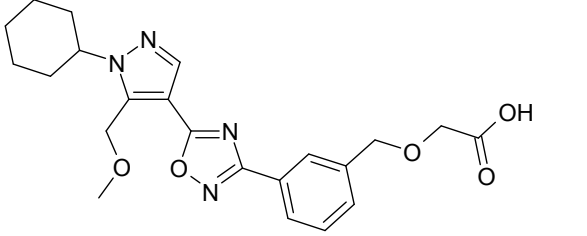
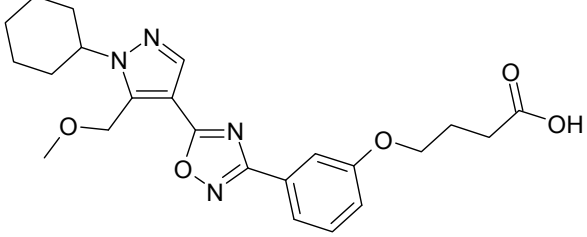
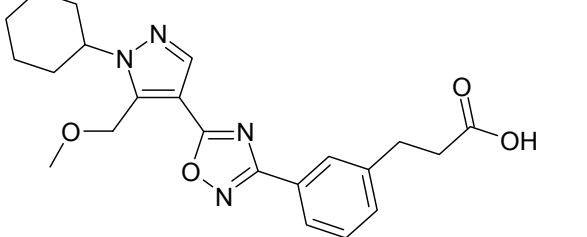
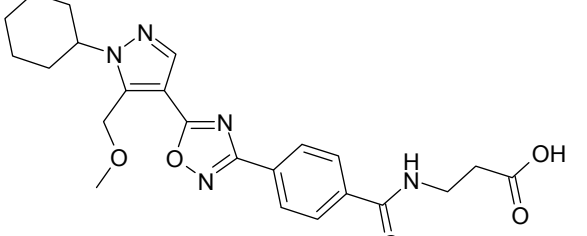
113		---	0,024	---
114		---	0,094	---
115		---	0,134	---
116		---	0,086	---
117		0,002	0,011	0,622

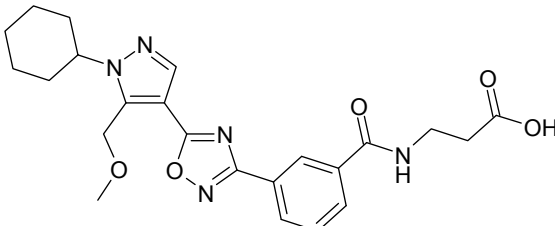
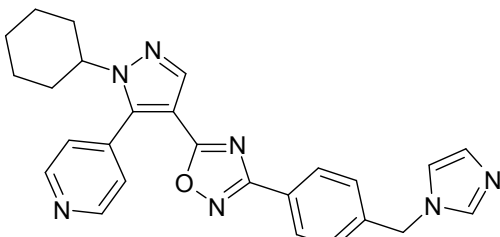
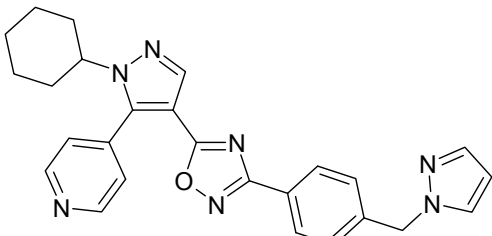
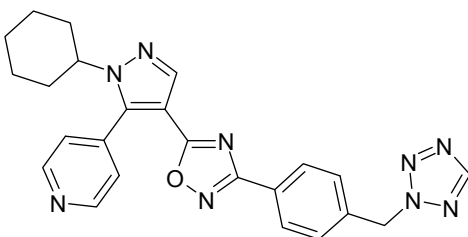
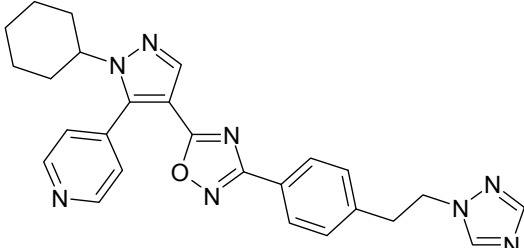
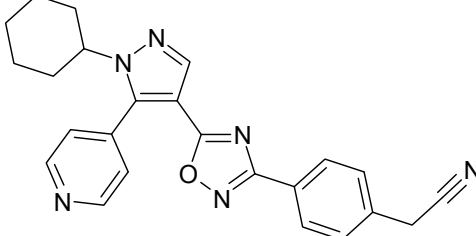
118		---	0,398	---
119		---	0,066	---
120		0,0001	0,0005	0,489
121		---	0,04	---
122		---	0,157	---

123		---	0,082	---
124		---	0,382	---
125		0,0006	0,0019	0,427
126		---	0,168	---
127		---	0,172	---
128		---	0,158	---

129		---	0,438	---
130		---	0,036	---
131		---	0,181	---
132		---	0,0180	---
133		0,122	---	---
134		0,128	---	---

135		0,04145		
136		0,002065		0,0583
137		0,00516		
138		0,025	---	---
139		0,393	---	---
140		0,253	---	---

141		0,180	---	---
142		0,191	---	---
143		0,0415	---	---
144		0,031	---	---
145		0,116	---	---
146		0,0099	---	---

147		0,257	---	---
148		0,0021	---	---
149		0,0052	---	---
150		0,0034	---	---
151		0,0046	---	---
152		0,0033	---	---

153		0,028	---	---
154		0,076	---	---
155		0,006	---	---

Ejemplo 157: modelos *in vivo* para evaluar la eficacia *in vivo* de agonistas de S1P

Modelo de linfopenia inducida por agonistas de S1P en ratones

- 5 Los ratones C57BL/6 hembra (Elevage Janvier) (8 semanas de edad) reciben agonistas de S1P por vía oral. Se extrae sangre de ratones heparinizados (100 UI/kg, i.p.) anestesiados con isoflurano mediante punción intracardíaca o retroorbital de 2 a 120 horas después del tratamiento con el fármaco. Se hace un recuento de los leucocitos (linfocitos y neutrófilos) usando un contador Beckman/Coulter. La calidad de las muestras de sangre se evalúa mediante el recuento de eritrocitos y plaquetas. Se analizan los compuestos de fórmula (I) según el ensayo anterior y tienen una DE₅₀ de menos de 100 mg/kg, más preferiblemente por debajo de 50 mg/kg en 24 horas.

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

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

Puntuación clínica:

-1- Cola

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

-2- Patas traseras

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

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

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

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

- 35 - Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.

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

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

5

-3- Patas anteriores:

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

10

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

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

15

- Puntuación = 3 El ratón no puede moverse y es incapaz de alcanzar el alimento o el agua.

-4- Vejiga:

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

20

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

-5- Muerte:

Puntuación = 15

25

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

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

30

Ejemplo 158: preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1: comprimidos

35

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

Formulación 2: cápsulas

40

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

Formulación 3: líquido

45

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

50

Formulación 4: comprimidos

55

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

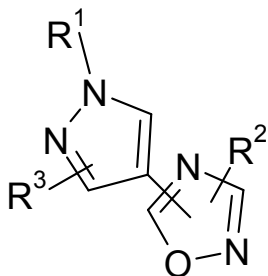
Formulación 5: inyección

60

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

REIVINDICACIONES

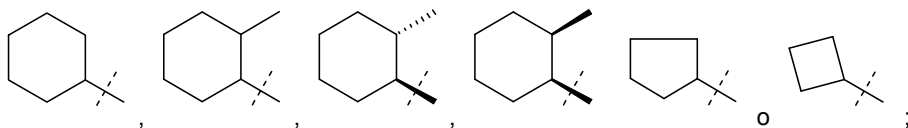
1. Compuesto de fórmula (I):



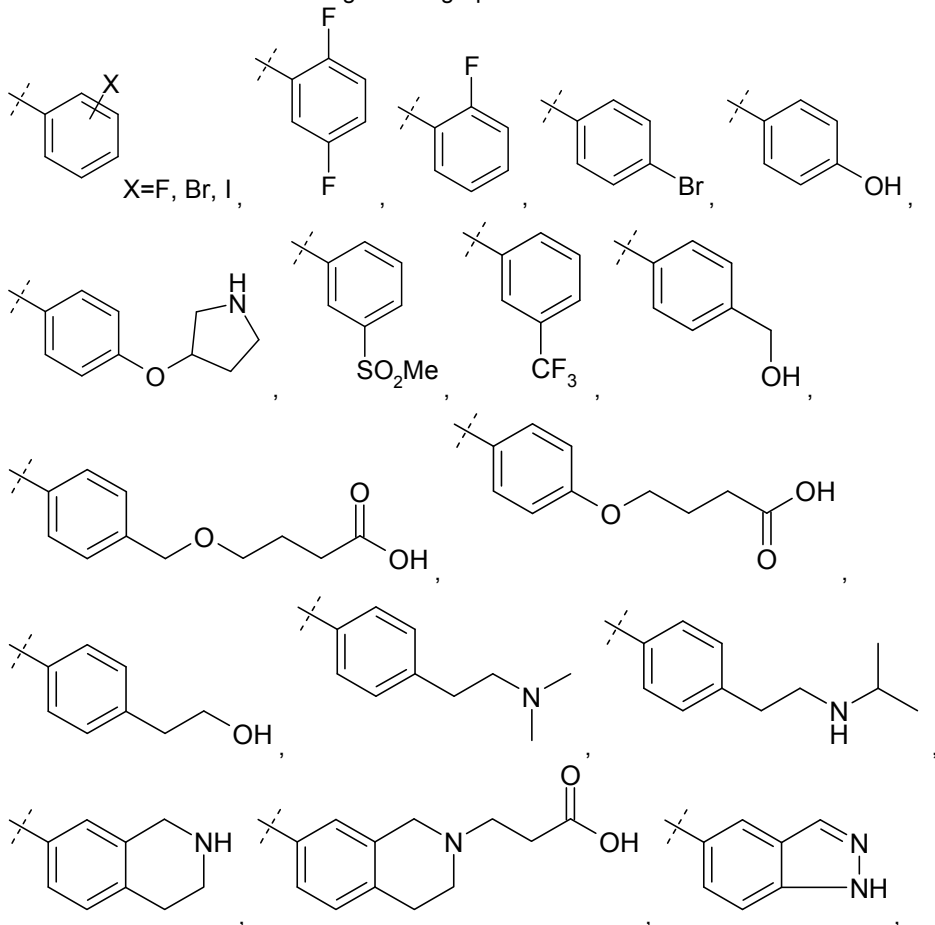
(I)

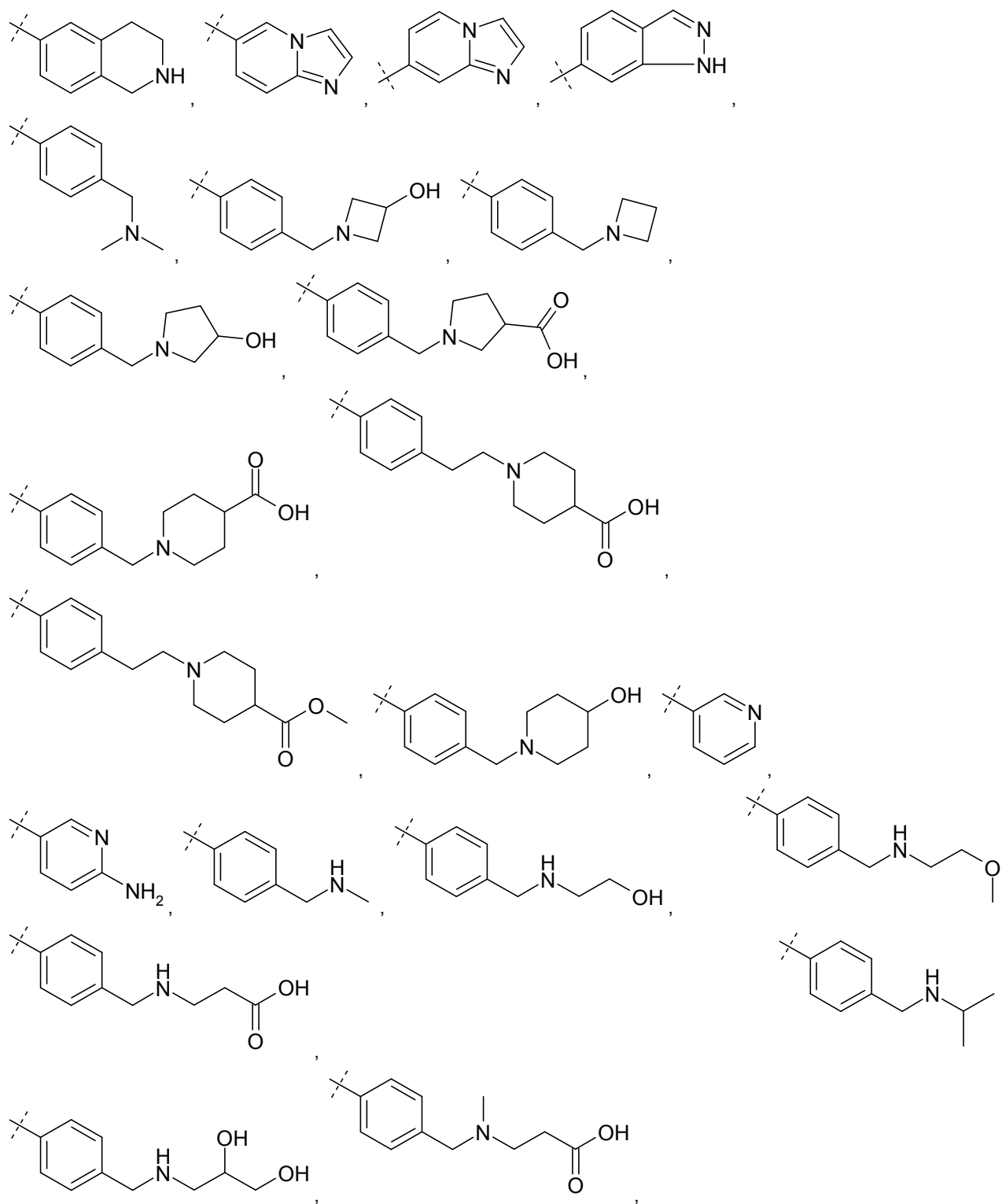
donde

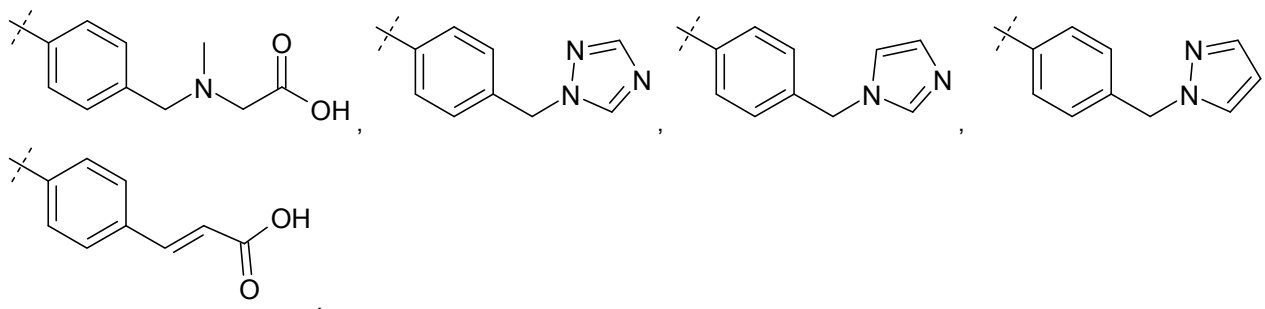
R¹ se selecciona entre los siguientes grupos:



R² se selecciona entre los siguientes grupos:







R^3 indica Ar^2 , Het^1 , Cic o A;

5

A es un alquilo ramificado o lineal que tiene de 2 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente 1 a 7 átomos de H están sustituidos por Hal, OR^4 , CN, CO_2R^4 , CF_3 , cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo, Ar^2 o $N(R^4)_2$ y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR^4 , $-CO-$, NR^4CO_2- , $-CO_2-$, $-NR^4CONR^4-$, $CH=CH-$, $-C\equiv C-$, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos que tiene de 3-7 átomos de C del anillo, o indica Het^1 ;

10

Z es un alquilo ramificado o lineal que tiene de 2 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente 1 a 7 átomos de H están sustituidos por Hal, OR^4 , CN, CO_2R^4 , CF_3 , cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo, Ar^2 , $N(R^4)_2$ y/o donde uno o más, preferiblemente de 1 a 7 grupos CH_2 están sustituidos por O, NR^4 , S, $-CO-$, NR^4CO_2- , $-NR^4CONR^4-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos que tiene 3-7 átomos de C del anillo;

15

Hal es F, Cl, Br o I;

Ar^2 indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por sustituyentes seleccionados entre Z, F, Br, I, $-OR^4$, $-(CH_2)OR^4$, $-(CH_2)N(R^4)_2$, perfluoroalcoxi, $-SO_2R^4$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-CO(NR^4)_2$, $(NR^4)COR^4$, $-CO_2R^4$, $-COR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-SO_2$ -alquilo(C_1-C_6), NR^4SO_2 -alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_nHet^1$, $-OHet^1$, o Ar^2 indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que puede estar monosustituido, disustituido o trisustituido por CF_3 ;

25

Het^1 indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o un anillo heterocíclico saturado o insaturado bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N y/u O que pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por sustituyentes seleccionados entre A, Hal, $-OR^4$, $-(CH_2)OR^4$, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi, $-SO_2(R^4)_2$, CN, NO_2 , $-N(R^4)_2$, $-CO(NR^4)_2$, $(NR^4)COR^4$, $-CO_2R^4$, $-COR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-SO_2$ -alquilo, NR^4SO_2 -alquilo, NR^4SO_2 -alquilo o alquilo C_1-C_6 ;

30

Cic indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono que pueden estar sustituidos por Hal, A, alquilo(C_1-C_6), $-[C(R^4)_2]_n$ -cicloalquilo, OR^4 , CF_3 , OCF_3 , $N(R^4)_2$, $NR^4CON(R^4)_2$, NO_2 , CN, $-[C(R^4)_2]_n-COOR^4$, $-[C(R^4)_2]_n-CON(R^4)_2$, NR^4COA , NR^4SO_2A , COR^4 , CO_2R^4 , $SO_2N(R^4)_2$, SOA y/o SO_2A ;

35

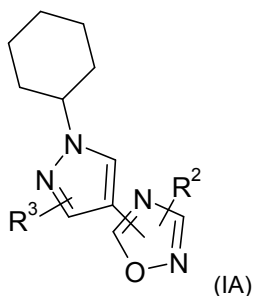
R^4 es H, A, Cic o alquilo(C_1-C_6);

n es 1, 2, 3 o 4;

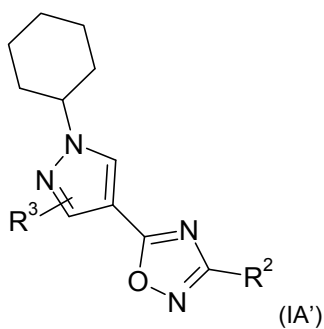
40

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

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto es de fórmula (IA) o (IA'),



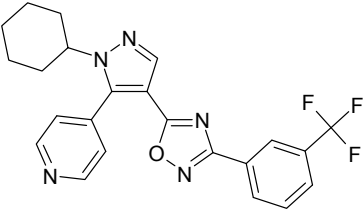
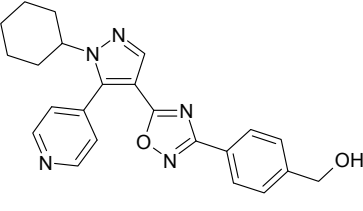
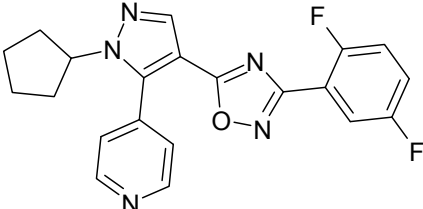
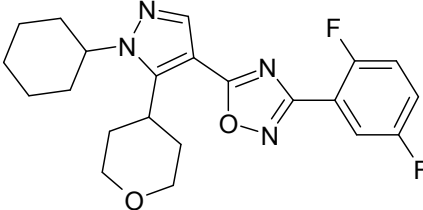
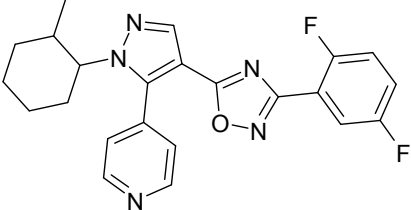
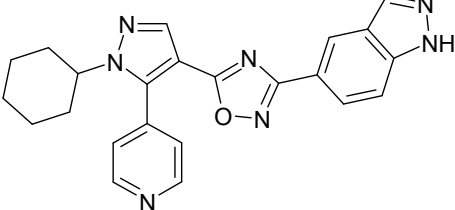
45

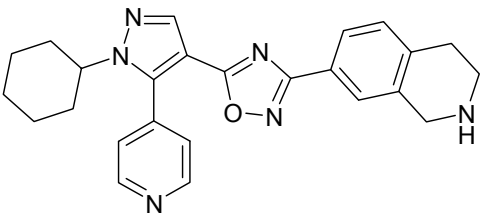
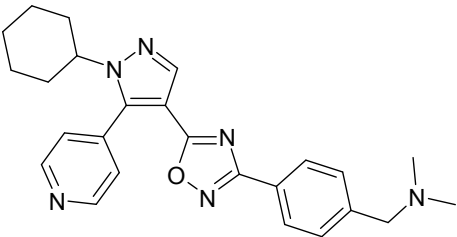
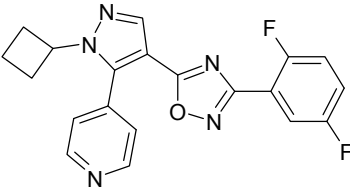
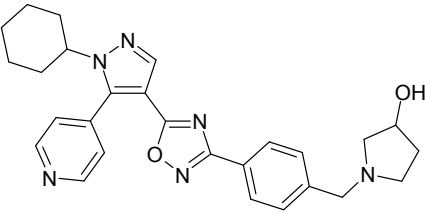
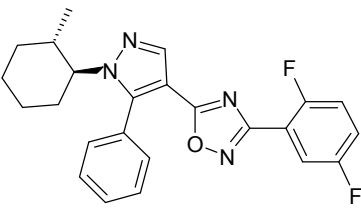
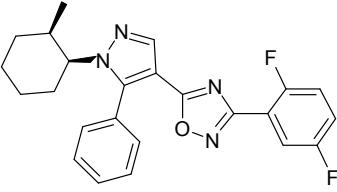


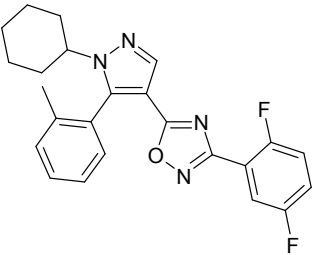
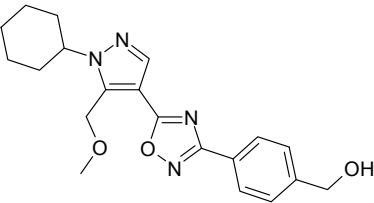
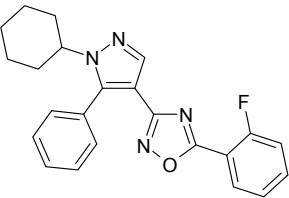
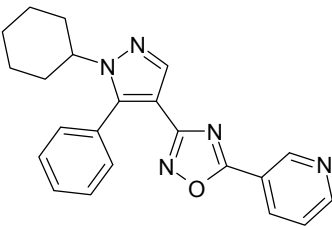
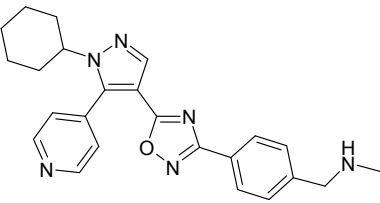
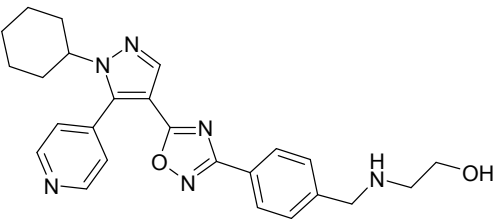
donde R² y R³ son como se define en la reivindicación 1
y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

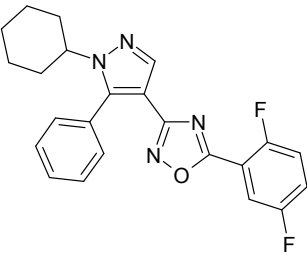
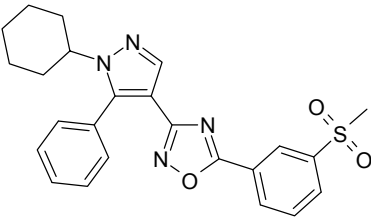
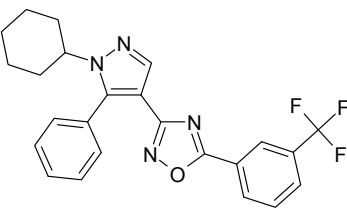
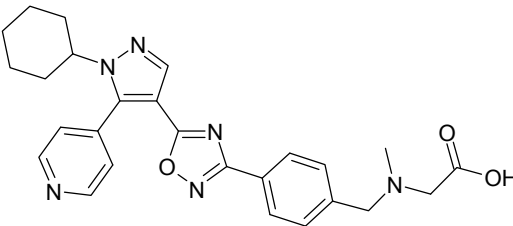
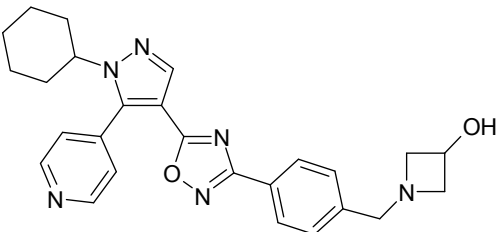
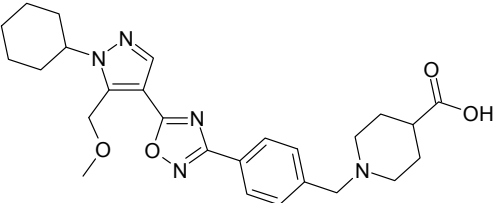
- 5
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 seleccionado entre el siguiente grupo:

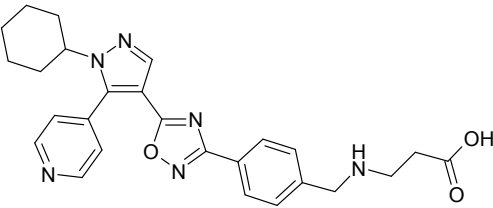
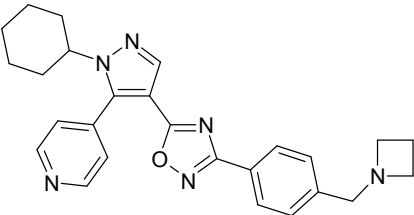
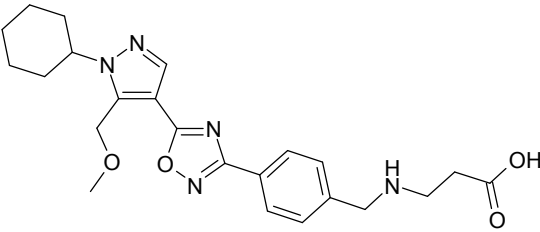
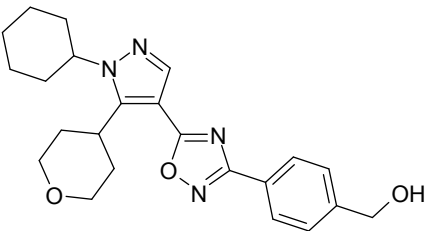
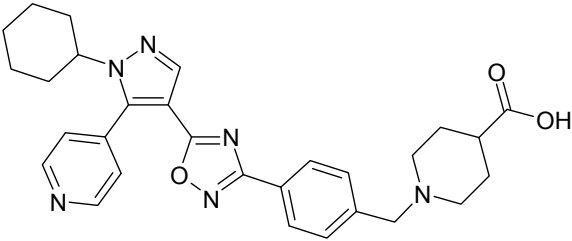
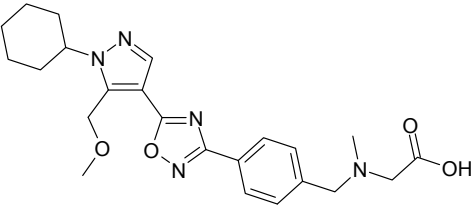
N.º de ejemplo	Fórmula
11	
23	
26	
27	

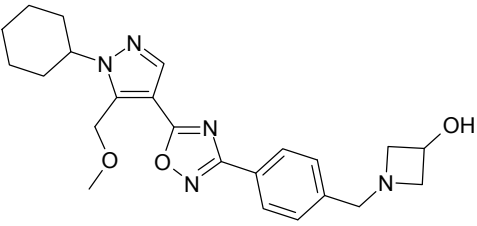
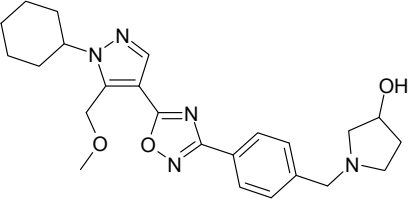
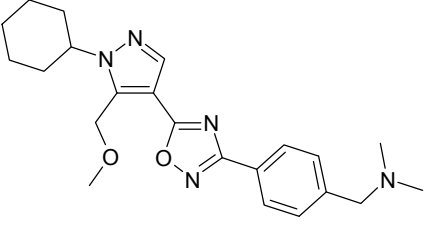
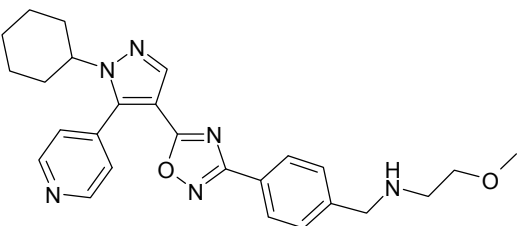
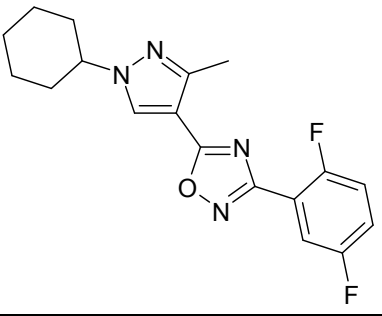
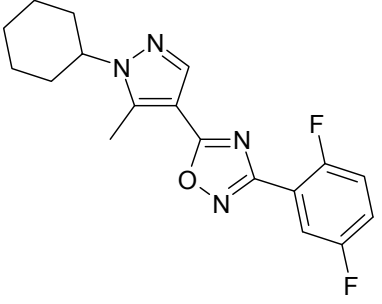
28	
29	
30	
31	
34	
38	

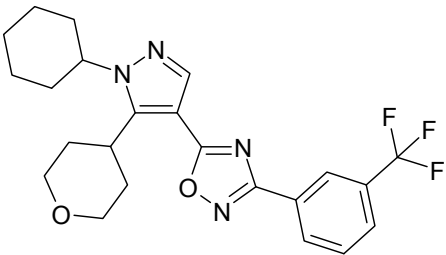
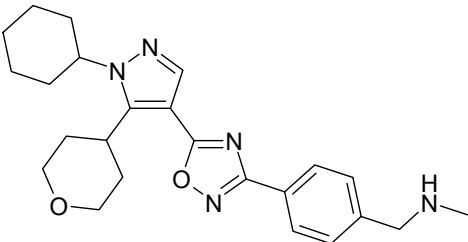
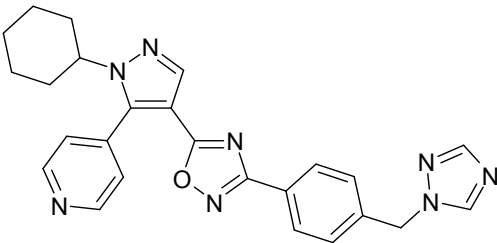
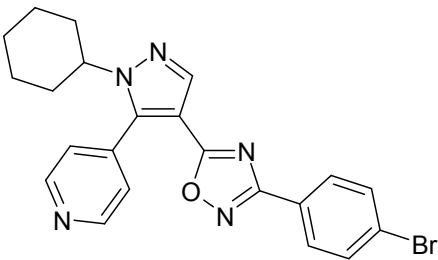
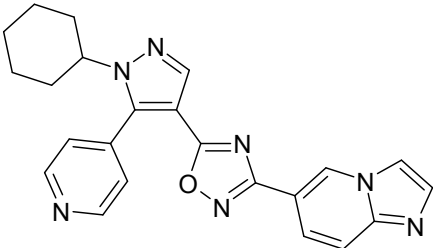
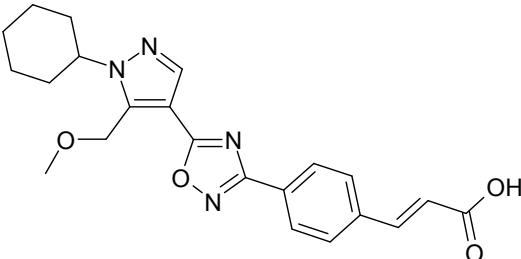
39	
41	
44	
45	
46	
47	

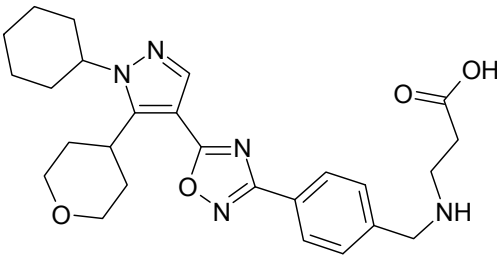
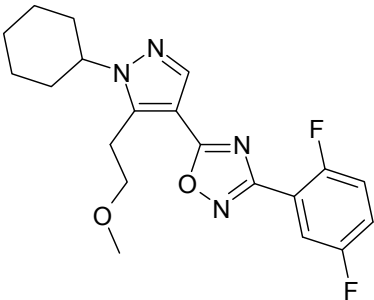
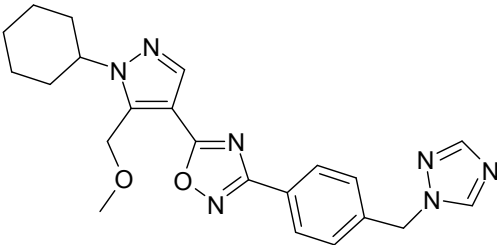
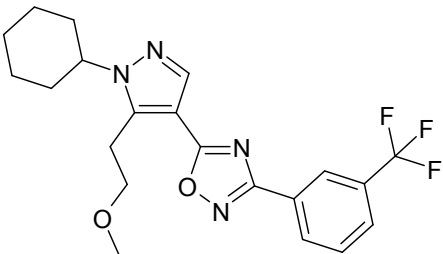
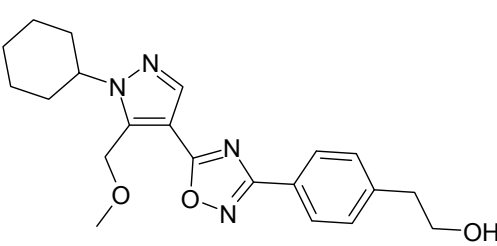
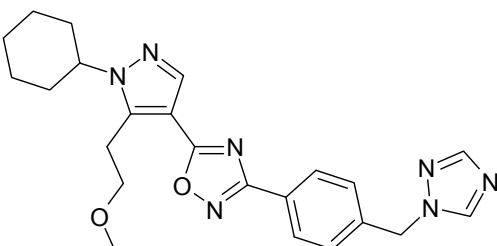
48	
49	
52	
53	
55	
56	

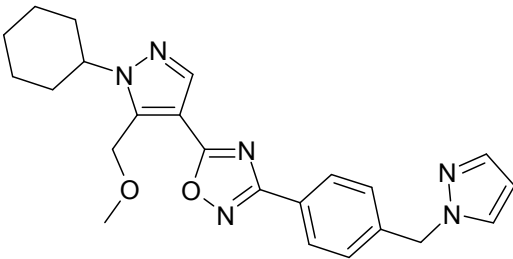
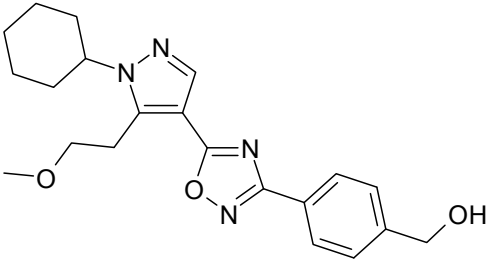
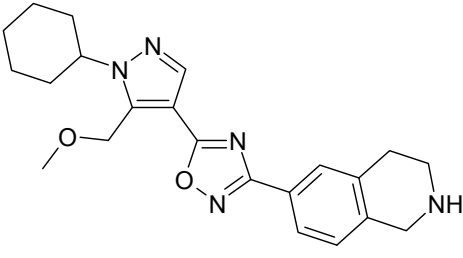
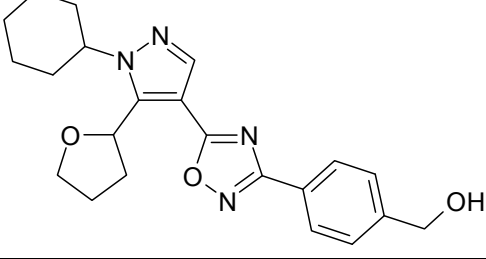
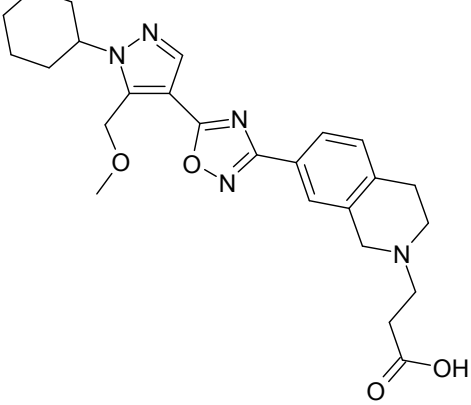
57	
58	
59	
61	
62	
64	

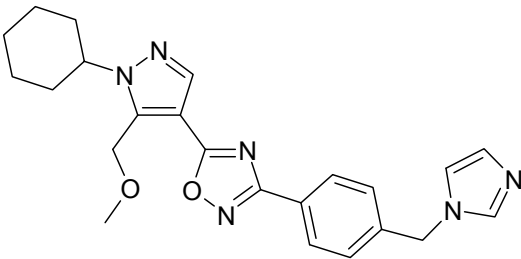
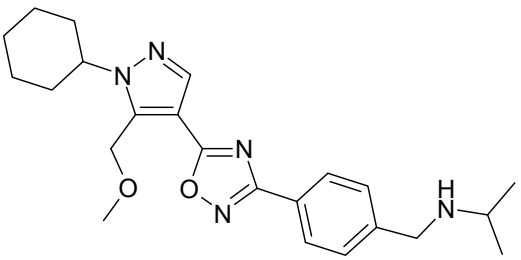
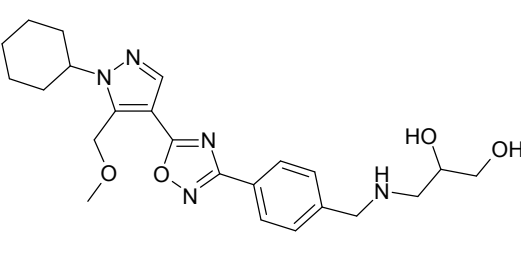
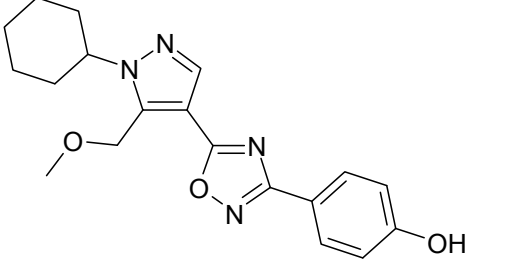
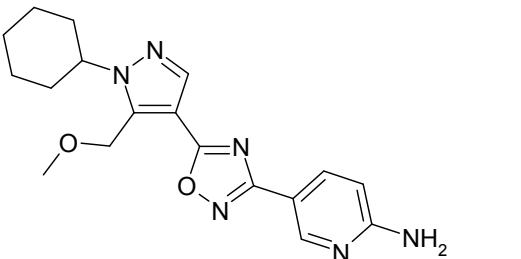
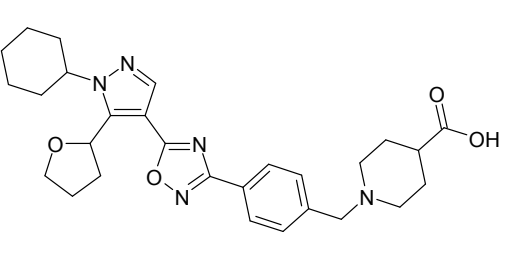
65	
66	
67	
70	
71	
72	

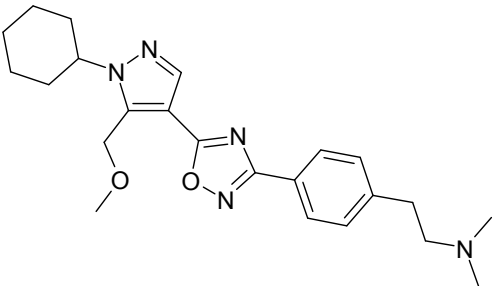
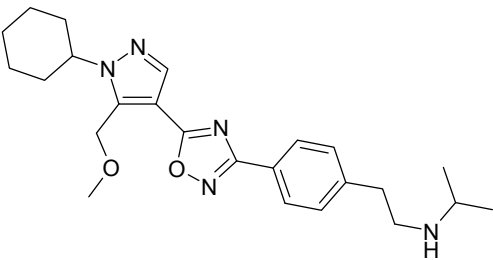
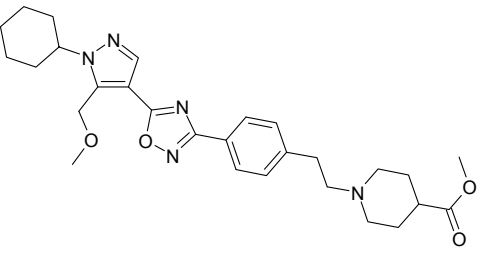
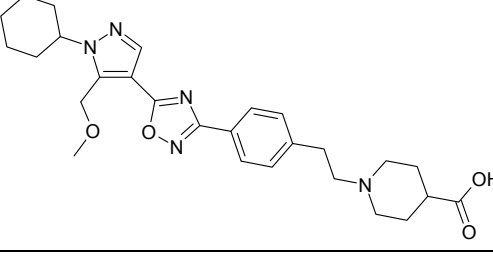
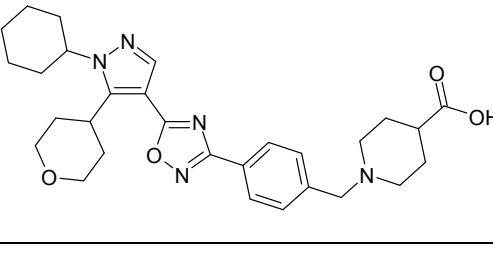
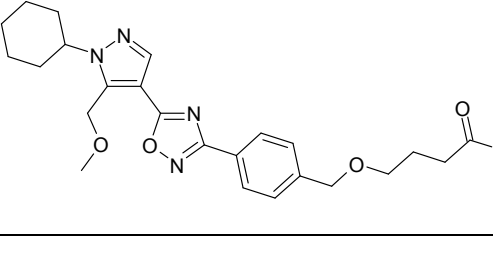
73	
74	
75	
78	
83	
86	

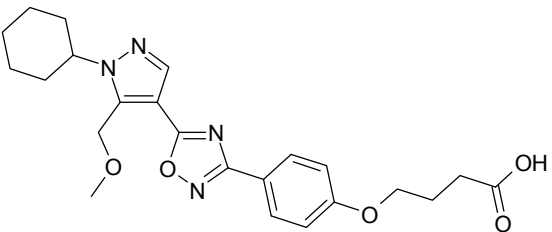
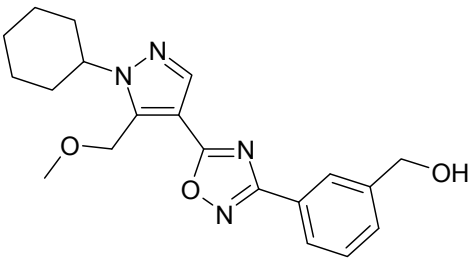
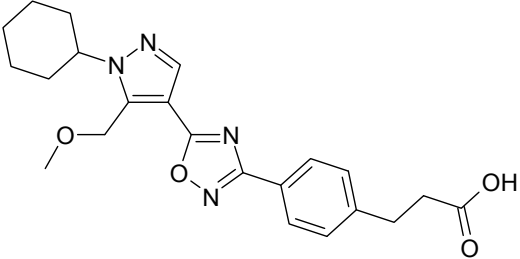
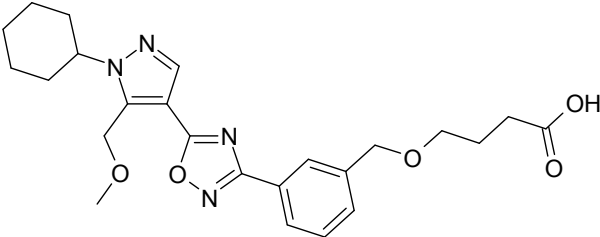
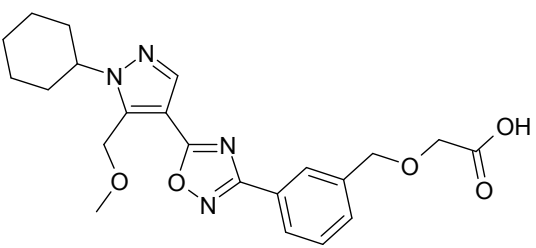
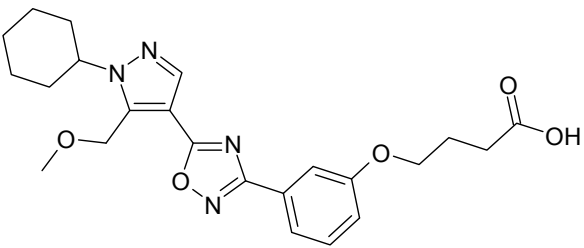
87	
88	
91	
92	
95	
98	

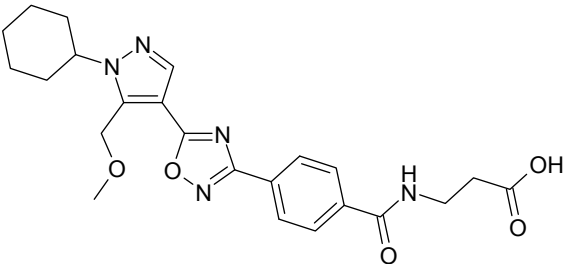
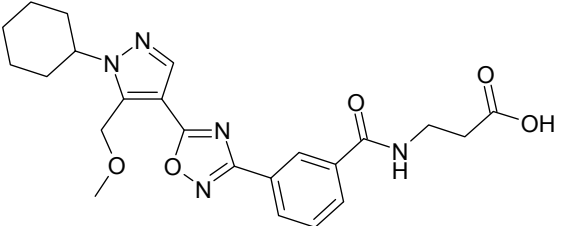
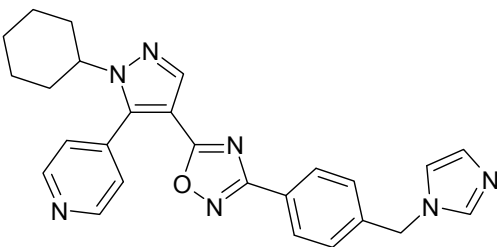
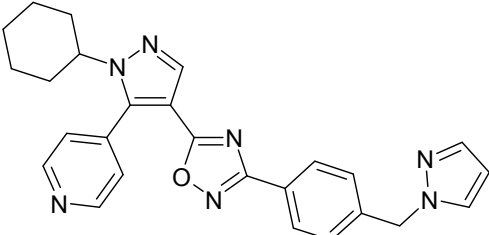
102	
103	
107	
108	
109	
111	

114	
115	
116	
117	
118	

119	
121	
122	
123	
124	
125	

127	
128	
129	
130	
132	
133	

134	
138	
139	
140	
143	
144	

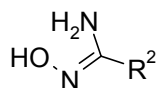
146	
147	
148	
149	

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

4. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.
5. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.
6. Kit o conjunto que comprende al menos
 - a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o solvatos y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
 - b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.
7. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento.
8. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada a partir del grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide

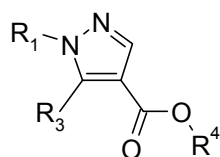
ampoloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, asma, rechazo de trasplante de órgano o médula ósea o enfermedad de injerto contra huésped.

- 5 **9.** Proceso para la preparación de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa de hacer reaccionar los compuestos de fórmula (V)



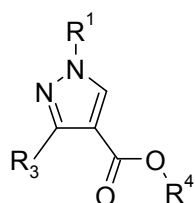
(V)

- 10 con compuestos de fórmula (IV)



(IV)

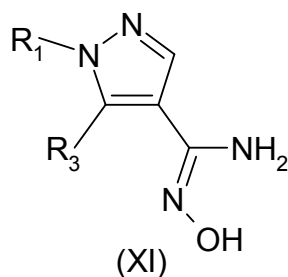
o (VI)



(VI)

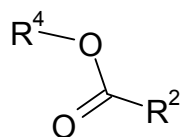
- 15 donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en la reivindicación 1.

- 20 **10.** Proceso para la preparación de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa de hacer reaccionar los compuestos de fórmula (XI)



(XI)

- 25 con compuestos de fórmula (XII)



(XII)

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define en la reivindicación 1.