

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 109**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2008 PCT/EP2008/067776**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2009 WO09080663**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2008 E 08864598 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2250165**

54 Título: **Derivados de triazol oxadiazoles**

30 Prioridad:

21.12.2007 EP 07150311
20.02.2008 US 66385

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

QUATTROPANI, ANNA;
CLEVA, CHRISTOPHE;
SEBILLE, ERIC;
SCHWARZ, MATTHIAS;
MARIN, DELPHINE;
BOMBRUN, AGNÈS;
BLACKABY, WESLEY;
ROUSE, CRAIG;
KNIGHT, CHRIS y
BAKER-GLENN, CHARLES

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 693 109 T3

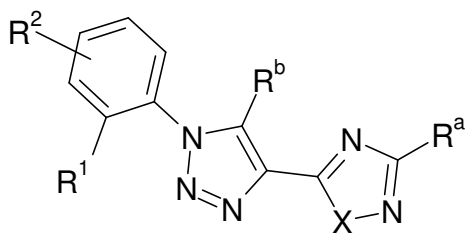
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

La presente invención se refiere a derivados de triazol oxadiazoles y los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

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



donde

X es O o S;

R¹ indica H, Hal, CF₃, OCF₃, CN o NO₂;

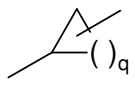
10 R² es H, A o Hal;

R^a es H, A, Ar o Het;

R^b es A, Ar, Het, OA, NHA o NA₂, Ar-alquilo o Het-alquilo;

Hal es F, Cl, Br o I;

15 A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN, CO₂R³, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, o N(R³)₂, y donde uno o más grupos de CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S

y/o por grupos -CO-, -NR³CO-, -CONR³-, NR³CO₂-, -NR³CONR³-, -CH=CH-, -C≡C- o , o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con 3 a 7 átomos de C en el anillo;

q es 1, 2, 3 o 4

20 Ar indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionados entre R⁴ y/o R⁵;

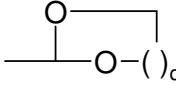
25 Ar-alquilo indica un grupo arilo unido al resto de la molécula a través de una cadena alquileno C₁-C₁₂, preferiblemente una cadena alquileno C₁-C₆. Se prefiere que el Ar-alquilo esté unido al resto de la molécula a través de un grupo metileno o etileno.

Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionados entre R⁴ y/o R⁵; y donde uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por -CO-

30 Het-alquilo indica un grupo Het unido al resto de la molécula a través de una cadena alquileno C₁-C₁₂, preferiblemente una cadena alquileno C₁-C₆. Se prefiere que Het-alquilo esté unido al resto de la molécula a través de un grupo metileno o etileno.

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de A, Hal, hidroxi, alcoxi, carboxi, carboxi-alquilo, perfluoro-alquilo, perfluoro-alcoxi, acilo, alquilsulfonilo, sulfonilo, -SO₂(R³)₂, ciano, nitro, amino, amido, alquilo opcionalmente

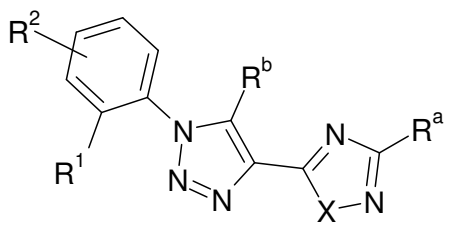
sustituido por un carboxi, $-N(R^3)_2$, $-\text{CO}(NR^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $(NR^3)\text{COR}^3$, $-\text{CO}_2R^3$, $-\text{COR}^3$, o Ar-alquilo o Het-alquilo ambos opcionalmente sustituidos por A, Hal, un acilo, alquilsulfonylo, carboxi, $-N(R^3)_2$, $-\text{CON}(R^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $(NR^3)\text{COR}^3$, $-\text{CO}_2R^3$,

$-\text{COR}^3$, $-\text{SO}_2N(R^3)_2$, $-\text{SO}_2\text{alquilo}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{alquilo}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{alquilo}$,  o alquilo C₁-C₆;

R³ es H o A;

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

Más en particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



10 donde

X, R¹, R², R^b son como se define anteriormente y donde

R^a es H, A, Ar o Het, siempre que R^a no sea un grupo benzof[1,3]dioxolilo, o un grupo fenilo que no esté sustituido o esté sustituido por al menos un metilo, F, Cl, OMe y/u OEt, si R^b es un grupo metilo;

- 15 y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

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 tienen una amplia distribución celular y tisular y están bien conservados en humanos y en especies de roedores.

S1P participa en diversas funciones celulares, como la supervivencia, la proliferación y las respuestas inmunitarias. Los compuestos de la presente invención actúan preferiblemente como agonistas del receptor S1P₁/Edg1 y, por consiguiente, tienen actividades inmunodepresoras a través de la modulación del tráfico de leucocitos, secuestro de linfocitos en tejidos linfoides secundarios e interferencia con las interacciones célula-célula necesarias para conseguir una respuesta inmunitaria eficaz. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

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.

- 35 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
- 40 tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de S1P₁ con propiedades farmacológicas y/o de otro tipo mejoradas.

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

En este documento se describe 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.

También se describe en este documento el uso de compuestos según la fórmula I en combinación con agentes inmunomoduladores como fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunodepresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-deoxispergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de beclometasona; alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; acetato de betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captoprilo; clorhidrato de clormetina; cladribina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetona de fluorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxicortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetona de fluocinolona; fluorocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de fluprednido; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolimús; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato acetónico de triamcinolona; benetónido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunodepresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, como MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 o CD58, o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo AcM o inhibidores de peso molecular bajo como antagonistas de selectinas y antagonistas de VLA-4. Una composición preferida es con ciclosporina A, FK506, rapamicina o 40-(2-hidroxi)etil-rapamicina y fingolimod.

Los derivados de triazol oxadiazol según la fórmula I y las fórmulas relacionadas se pueden preparar a partir de materiales de partida 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 lo contrario. 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), μM (micromolar), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro), μl (microlitro), ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfina)-1,1'-binaftaleno), BOC (terc-butoxi-carbonilo), CBZ (carbobenzoxi), CDCl_3 (cloroformo deuterado), CD_3OD (metanol deuterado), CH_3CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropil-etilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO- d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), FMOC (fluorenilmetiloxycarbonilo), HATU (dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetilammonio hexafluorofosfato), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), i-PrOH (2-propanol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), CL (cromatografía líquida), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), MgSO_4 (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter de metil terc-butilo), Mtr. (4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo), MO (microondas), NaHCO_3 (bicarbonato sódico), NaBH_4 (borohidruro sódico), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), POA (fenoxiacetato), 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 (tetrahydrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

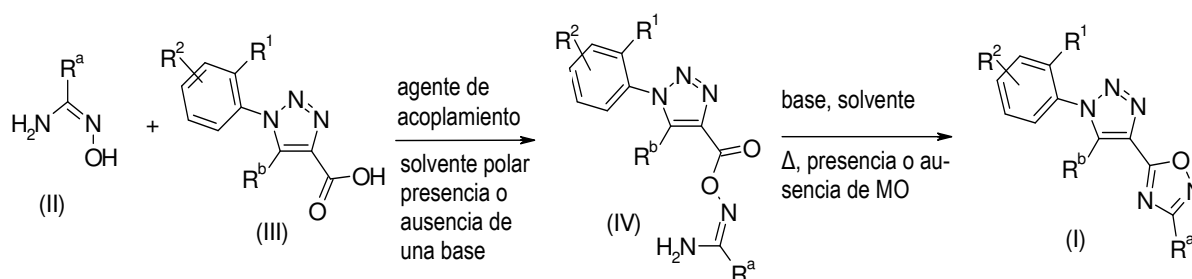
Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares usados en el programa «ACD/Name Batch» de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00). Versión del producto: 7.10, desarrollado: 15 de septiembre de 2003.

5 Dependiendo de la naturaleza de X, R^a, R^b, R¹ y R², 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^a, R^b, R¹ y R² son como se define anteriormente en la descripción. Se pueden obtener de forma análoga compuestos de fórmula I, donde X se define como O o S.

10 En general, los derivados de triazol oxadiazol según la fórmula I y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si estos materiales de partida no están disponibles en el mercado, pueden prepararse 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.

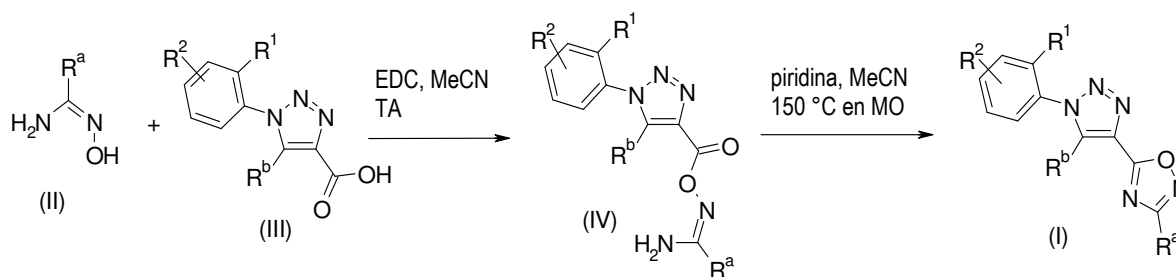
También es objeto de la invención el proceso para la preparación de compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas, donde X, R^a, R^b, R¹ y R² se definen como anteriormente, y como se describe en el esquema 1.

15 Esquema 1



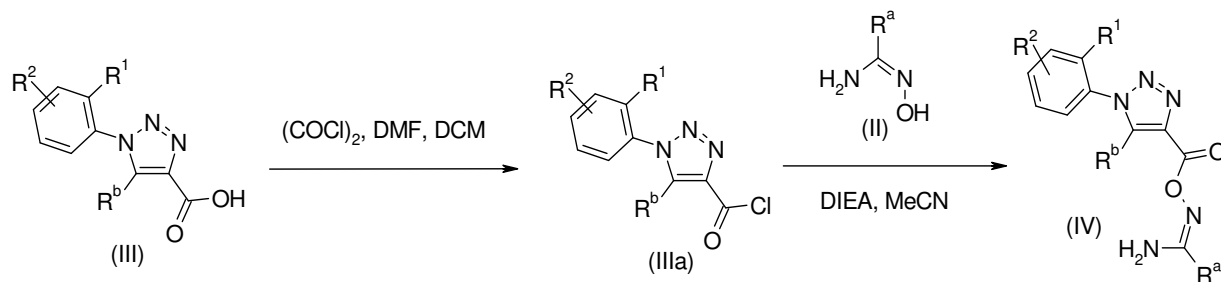
Más preferiblemente, los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas se pueden obtener en un protocolo de dos etapas como se describe en el esquema 1a:

Esquema 1a



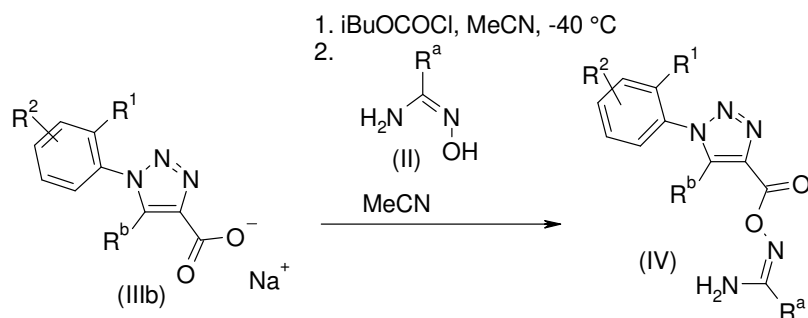
20 La primera etapa consiste en el acoplamiento de una amidoxima de fórmula (II) con un ácido carboxílico de fórmula (III), donde R^b, R¹ y R² son como se define anteriormente. Los protocolos generales para dicho acoplamiento se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar amidoximas O-sustituidas (IV). Pueden utilizarse agentes de acoplamiento convencionales como por ejemplo, pero sin limitaciones, EDC, HATU, TBTU, o agentes de condensación, en presencia o ausencia de bases como piridina, TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DMC, ACN, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de 20 °C a 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h. Alternativamente, un derivado de ácido carboxílico (p. ej., cloruro de acilo IIIa) puede acoplarse con la amidoxima (II) usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en presencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como MeCN, DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de 20 °C a 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 24 h (esquema 2).

Esquema 2



5 La sal correspondiente (IIIb), como por ejemplo, pero sin limitaciones, la sal de litio, sodio o potasio, del ácido carboxílico (III), puede utilizarse alternativamente para preparar amidoximas O-sustituídas (IV). Las sales pueden activarse con isobutilclorofornato a baja temperatura, típicamente a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, a continuación, reaccionar con una amidoxima (II), obteniéndose amidoximas O-sustituídas (IV) (esquema 3).

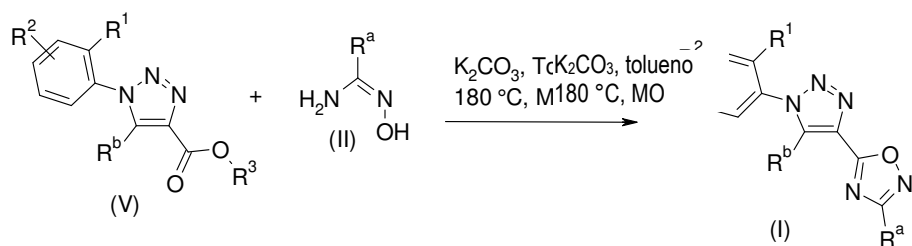
Esquema 3



10 A continuación, la segunda etapa consiste en la ciclación y deshidratación de las amidoximas O-sustituídas (IV) para formar derivados de triazol oxadiazol de fórmula I 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 $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, típicamente a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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.

15 Alternativamente, los ésteres de fórmula (V), donde R^b , R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente en la descripción, se pueden transformar directamente en compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas mediante termólisis a una temperatura que se eleva de TA a $180\text{ }^{\circ}\text{C}$, típicamente $180\text{ }^{\circ}\text{C}$, usando posiblemente un reactor de microondas, durante un tiempo que comprende entre 15 minutos y 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 piridina/ACN, en presencia de una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, K_2CO_3 o NaH (esquema 4)

Esquema 4

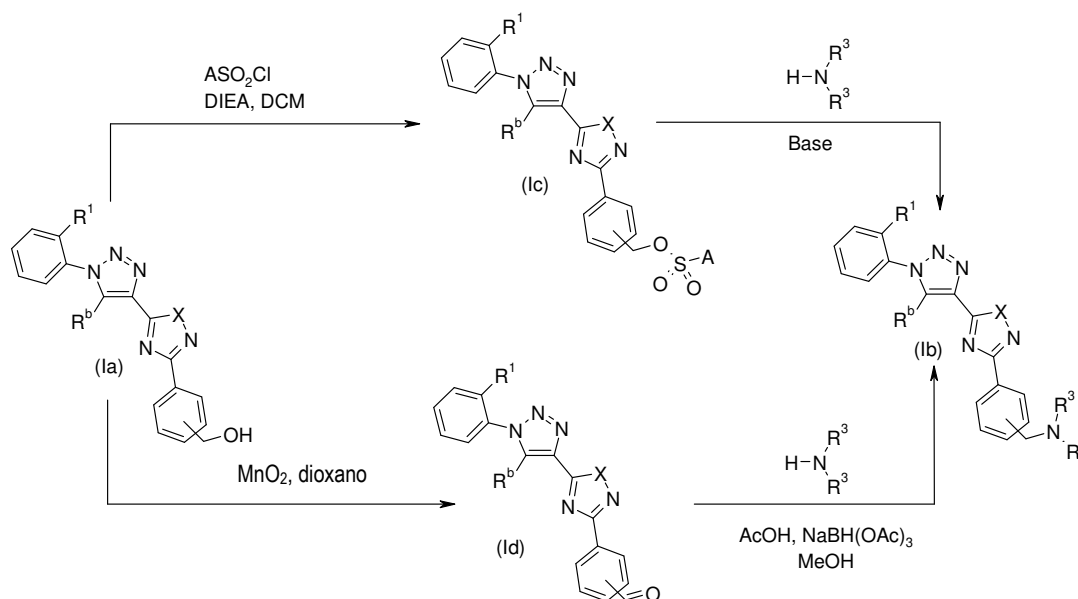


25 Los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas, donde X, R^a , R^b , R^1 y R^2 son como se define anteriormente, se pueden convertir en compuestos alternativos de fórmula I y fórmulas relacionadas, donde X, R^a , R^b , R^1 y R^2 son como

se define anteriormente, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por una persona experta en la materia.

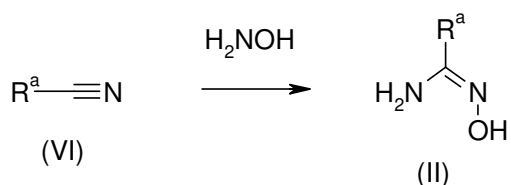
5 Típicamente, cuando R^a es un alcohol bencilo, el compuesto de fórmula (Ia) se puede modificar adicionalmente en compuestos de fórmula (Ib), donde R^a es una amina bencilo, como se muestra en el esquema 5. Este se puede transformar primero en los correspondientes grupos mesilo o tosilo (Ic), los cuales pueden después reaccionar con una amina HN(R³)₂, obteniéndose compuestos de fórmula (Ib) donde X, R^a, R^b, R¹, R² y R³ son como se define anteriormente (esquema 5). El alcohol (Ia) se puede oxidar en el aldehído (Id) 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 MnO₂ como agente oxidante, como se muestra en el esquema 5. A continuación, una aminación reductora de los compuestos de fórmula (Id) con una amina HN(R³)₂ adecuada, permite obtener compuestos de fórmula (Ib), donde R^a es una amina bencilo y donde X, R^b, R¹, R² y R³son como se define anteriormente.

Esquema 5



15 Los compuestos de fórmula (II), donde R^a 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, se pueden preparar según el esquema 6 mediante la adición de hidroxilamina dentro de una solución del correspondiente benzonitrilo sustituido de fórmula (VI) en un solvente o en una mezcla de solventes, como EtOH y agua, a una temperatura que se eleva de 20 °C a 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

20 **Esquema 6**



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

4-[Amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo;

4-[Amino(hidroxiimino)metil]-3-fluorobenzoato de metilo;

25 3-[Amino(hidroxiimino)metil]benzoato de metilo;

- 2-Fluoro-N-hidroxibencenocarboximidamida;
- 2,6-Difluoro-N-hidroxibencenocarboximidamida;
- 2-Fluoro-N,4-dihidroxibencenocarboximidamida;
- 3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metoxifenil}propanoato de *terc*-butilo;
- 5 3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metilfenil}propanoato de *terc*-butilo;
- N-Hidroxi-1H-indol-5-carboxamidina;
- N'-Hidroxi-1H-indol-5-carboximidamida;
- 4-[Amino(hidroxiimino)metil]benzamida
- {4-[Amino(hidroxiimino)metil]bencil}carbamato de *terc*-butilo
- 10 4-(Aminosulfonil)-N'-hidroxibencenocarboximidamida
- N'-Hidroxi-1H-indazol-5-carboximidamida
- N'-Hidroxifuran-2-carboximidamida
- N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencenocarboximidamida
- N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencenocarboximidamida
- 15 N',3-dihidroxibencenocarboximidamida
- 2-Bromo-5-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida
- 1-Acetil-N'-hidroxiindolin-5-carboximidamida
- N'-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboximidamida
- 2-Etil-N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboximidamida
- 20 1-Acetil-N'-hidroxiindolin-6-carboximidamida
- N'-Hidroxi-3-(metilsulfonil)bencenocarboximidamida
- N'-Hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)bencenocarboximidamida
- N'-Hidroxifuran-3-carboximidamida
- N'-Hidroxi-1H-indol-4-carboximidamida
- 25 3-(Aminosulfonil)-N'-hidroxibencenocarboximidamida
- N'-Hidroxi-2-oxoindolin-5-carboximidamida
- 5-Fluoro-N'-hidroxi-2-metoxibencenocarboximidamida
- N'-Hidroxi-4-(2-hidroxietil)bencenocarboximidamida
- {4-[Amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}carbamato de *terc*-butilo
- 30 N'-Hidroxi-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)bencenocarboximidamida

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

4-[(Hidroxiimino)metil]-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo;

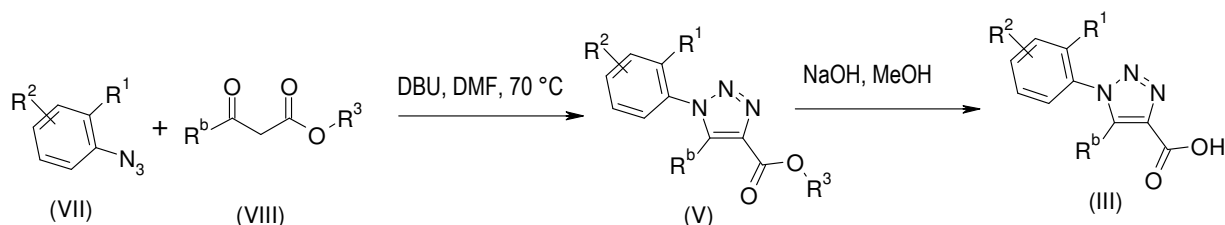
{3-[Amino(hidroxiimino)metil]bencil}carbamato de *tert*-butilo;

se describe más en particular en los ejemplos.

- 5 Los compuestos de fórmula (VI), donde R^a 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 (III), donde R^b, R¹ y R² 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. El tratamiento de derivado azida de fórmula (VII) donde R¹ y R² son como se define anteriormente con acetoacetato de alquilo sustituido (VIII) donde R^b y R³ son como se define anteriormente proporciona acceso al [1,2,3]-triazol funcionalizado de fórmula (V). Esta transformación se produce en presencia de una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, DBU, TEA, K₂CO₃, EtONa o MeONa, en un solvente adecuado como DMF, THF, metanol o etanol, a una temperatura que se eleva de 0 °C a 100 °C, preferiblemente a 70 °C, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 7).

15 Esquema 7



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

1-(2-Fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

se describe más en particular en los ejemplos.

20 [1,2,3]-Triazol de fórmula (V) puede saponificarse en un ácido carboxílico de fórmula (III) usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, el uso de un hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que oscila de 20 °C a 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

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

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 5-etil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 5-butil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

30 Ácido 5-fenil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-piridin-3-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-piridin-2-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

1-(2-Fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Ácido 5-ciclopentil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

5 Ácido 5-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 5-bencil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

10 1-(2-Fluorofenil)-5-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

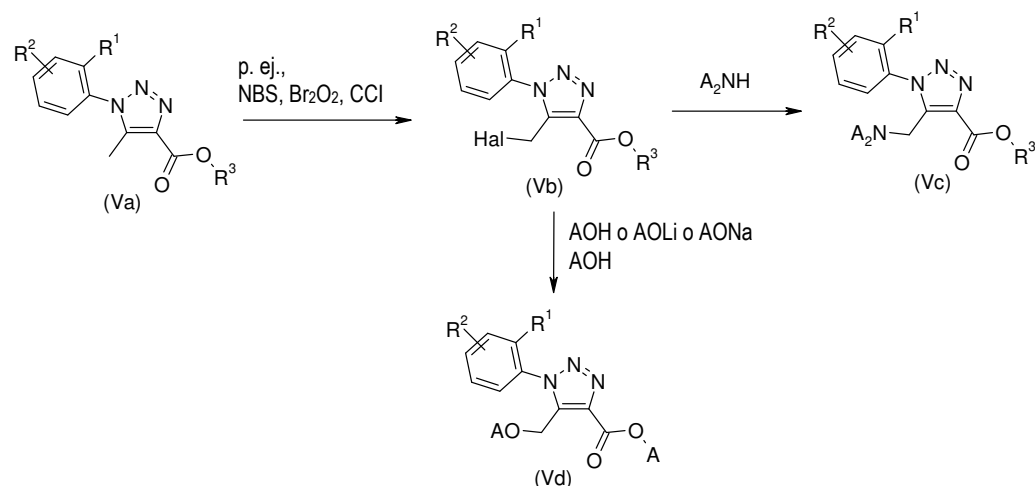
1-(2-Fluorofenil)-5-piridin-2-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo;

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (VIII), donde R³ y R^b 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.

15 Los compuestos de fórmula (V), donde R^b, R¹, R² y R³ son como se define anteriormente, se pueden convertir en compuestos alternativos de fórmula (V), donde R^b, R¹, R² y R³ son como se define anteriormente, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por una persona experta en la materia. Por ejemplo, el [1,2,3]-triazol de fórmula (Va), donde R^b es Me, puede halogenarse en [1,2,3]-triazol de fórmula (Vb), donde Hal es como se define anteriormente, que puede transformarse adicionalmente mediante la adición de aminas o alcoholes, obteniéndose [1,2,3]-triazol de fórmula (Vc) o (Vd) respectivamente donde A es como se define anteriormente, según se muestra en el esquema 8, siguiendo el protocolo recogido en L'Abbe, G. y col. *Tetrahedron* **1988**, 44, 461.

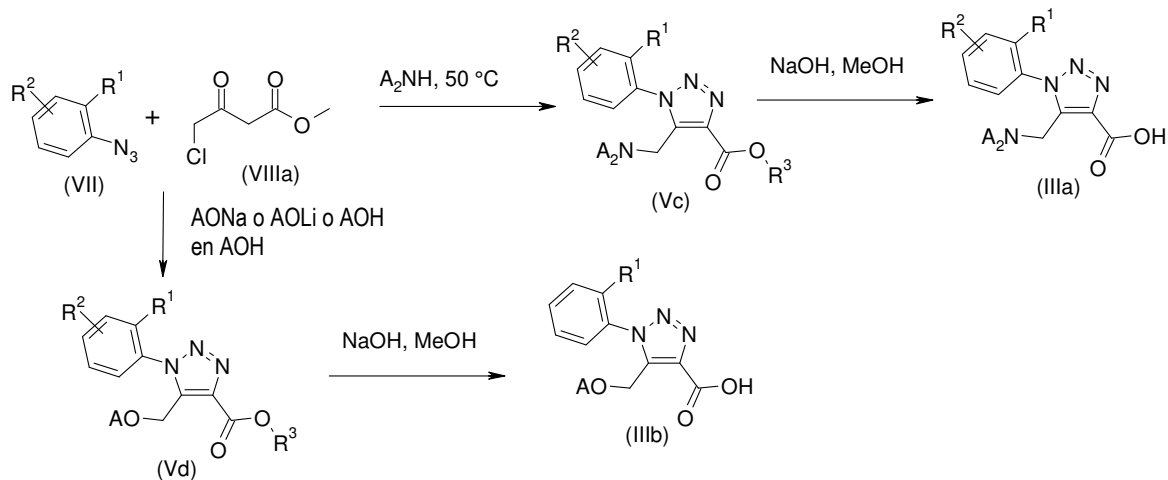
Esquema 8



25 Alternativamente, el [1,2,3]-triazol de fórmula (Vc) o (Vd) puede obtenerse directamente mediante el tratamiento de azida (VII) con un acetoacetato halogenado (VIIIa), como el 4-cloroacetoacetato de metilo, en presencia de una amina o un alcohol. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, como DMF o ACN, o en una amina o alcohol seleccionado, A₂NH o AOH respectivamente, a una temperatura que se eleva de TA a 100 °C, preferiblemente a 50 °C, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 9). [1,2,3]-Triazol de fórmula (Vc) o (Vd) pueden saponificarse en ácido carboxílico de fórmula (IIIa) o (IIIb) usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, las descritas en los ejemplos que aparecen a continuación.

30

Esquema 9



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

Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

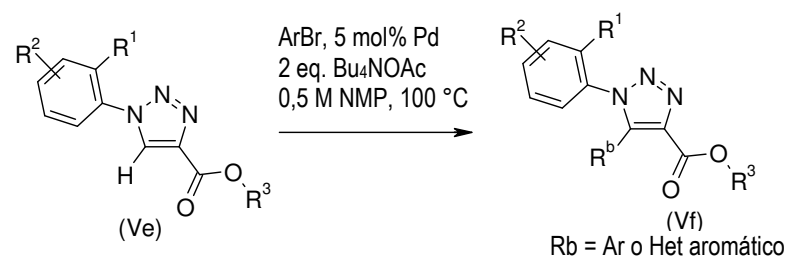
5 1-(2-Fluorofenil)-5-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo;

se describe más en particular en los ejemplos.

Alternativamente, [1,2,3]-triazol de fórmula (Ve), donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente y R^b es H, puede transformarse en [1,2,3]-triazol de fórmula (Vf), donde R^b es Ar aromático o Het aromático como se define anteriormente, y se introduce mediante una arilación directa en C-5 catalizado por Pd como se describe en el esquema 10 y se publica en Gevorgyan, V. y col. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2333. Pueden utilizarse diferentes catalizadores de paladio, como por ejemplo, pero sin limitaciones, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$.

10

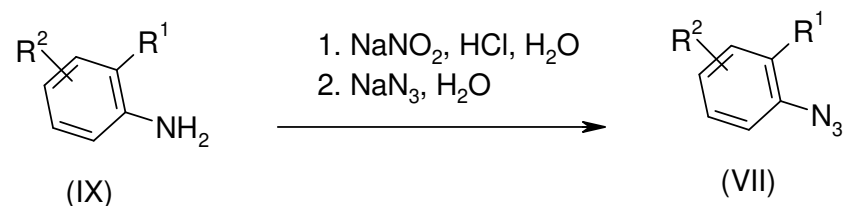
Esquema 10



Las azidas de fórmula (VII), donde R^1 y R^2 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. Típicamente, una amina de fórmula (IX), donde R^1 y R^2 son como se define anteriormente, reacciona con nitrito de sodio en una solución acuosa de HCl a $0 \text{ }^\circ\text{C}$. A continuación se añade una solución acuosa de azida sódica, manteniendo la temperatura a $0 \text{ }^\circ\text{C}$, obteniéndose azidas de fórmula (VII) (esquema 11).

15

Esquema 11



20

Las aminas de fórmula (IX), donde R¹ y R² 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.

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

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

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

20 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 todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

25 Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas, que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, 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.

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

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

40 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellos 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 aquellos 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.

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

50 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 (o secuencia de reacciones) deseada, 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 alcocarbonilo, ariloxicarbonilo y, especialmente, aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo y toliilo; ariloxialcanoilo, como POA; alcocarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, como CBZ («carbобензоxi»), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término «grupo protector de hidroxilo» es igualmente conocido en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que se elimina fácilmente después de que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos de estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales ya que se eliminan de nuevo después de la reacción química (o secuencia de reacciones) 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-toluensulfonilo, 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 proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están, 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 oxadiazol de los mismos) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de un metal noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, como metanol o etanol, o amidas, como DMF. Generalmente, la hidrogenólisis se realiza a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100 °C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30 °C y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ se produce bien, por ejemplo, sobre Pd/C al 5-10 % en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre 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 monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobeneno; 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 sin sustituir o sustituido o hacerse reaccionar con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, de forma ventajosa en un solvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 °C y +30 °C.

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

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

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

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

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

El término «derivados farmacéuticamente útiles» se refiere, por ejemplo, a las sales de los compuestos de fórmula I y los denominados compuestos profármaco.

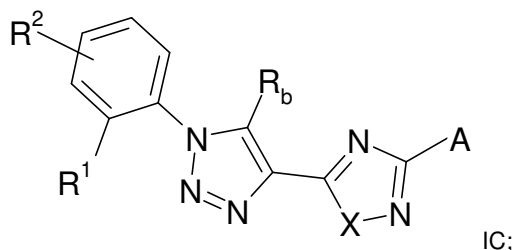
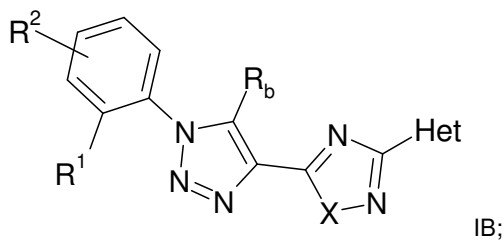
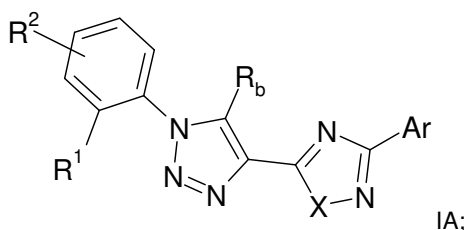
15 El término «derivados profármaco» se refiere a compuestos de fórmula I que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo para formar los compuestos activos.

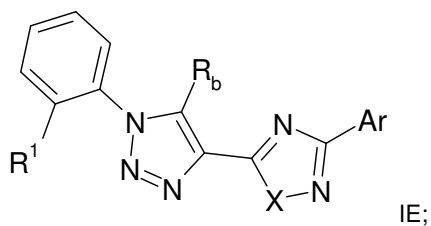
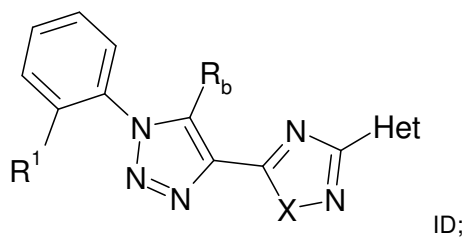
Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 La fórmula I 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.

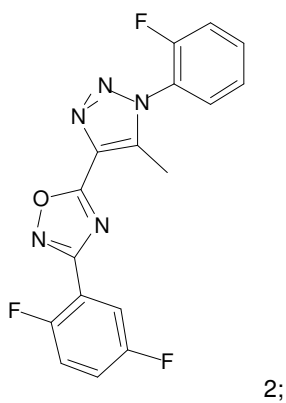
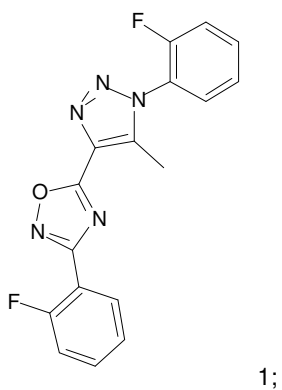
Muy especialmente, las realizaciones preferidas de fórmula I son los compuestos de fórmula IA, IB, IC, ID, IE:

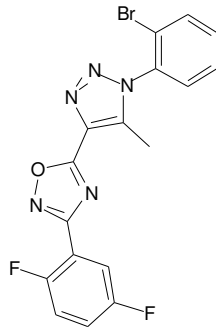




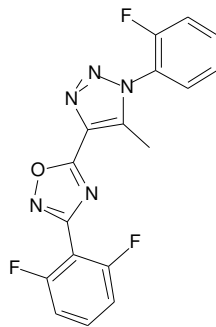
Donde X, R¹, R², R^b, Het, Ar, A son como se define anteriormente. Se prefiere especialmente la fórmula IA donde R² es H. Preferiblemente, R¹ se selecciona entre F o Br, y especialmente es F.

5 Se da preferencia a los compuestos de la presente invención seleccionados entre el siguiente grupo de 1 a 193:

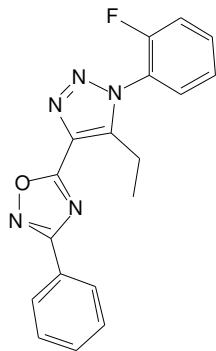




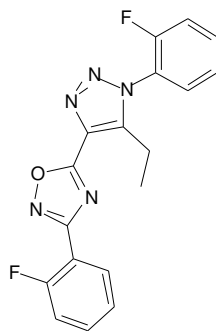
3;



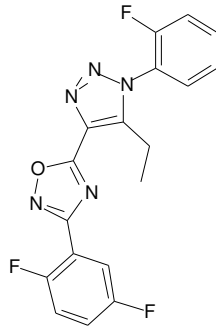
4;



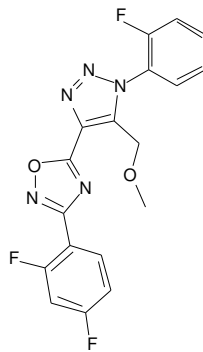
5;



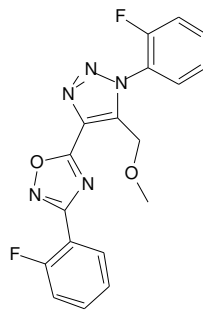
6;



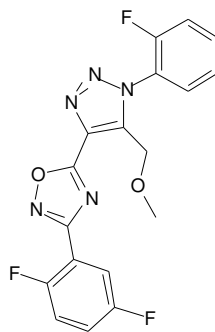
7;



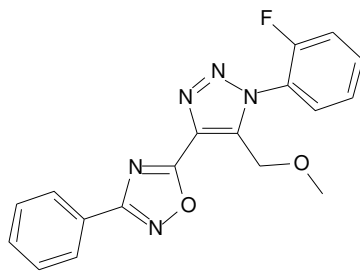
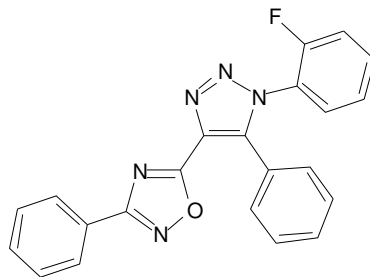
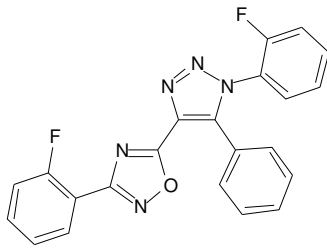
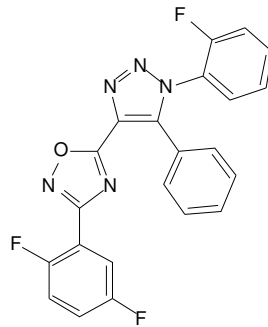
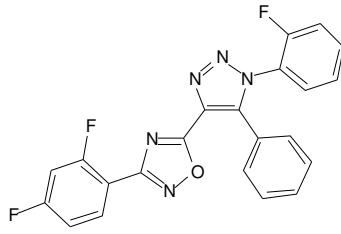
8;

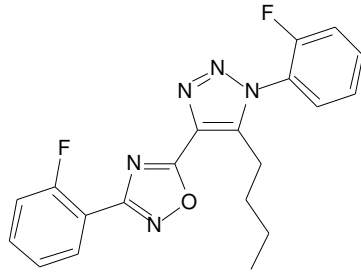


9;

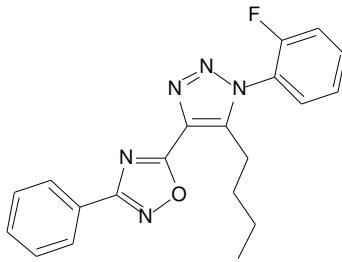


10;

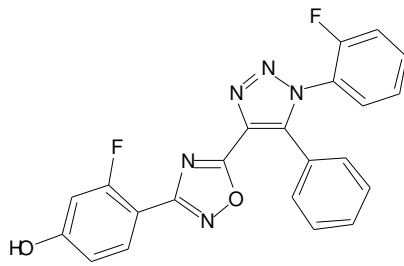




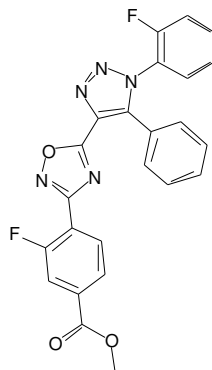
16;



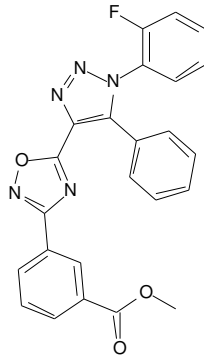
17;



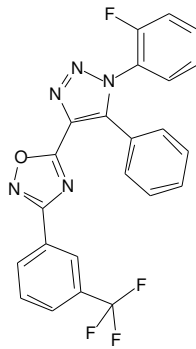
18;



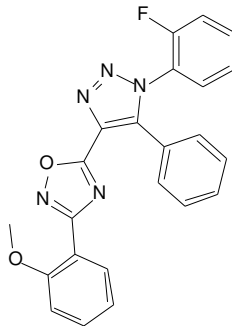
19;



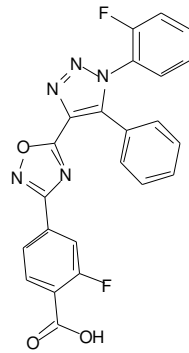
20;



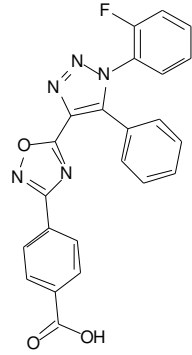
21;



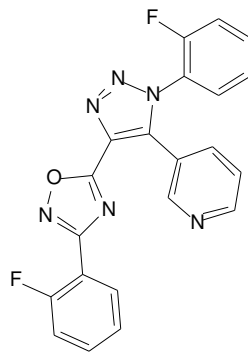
22;



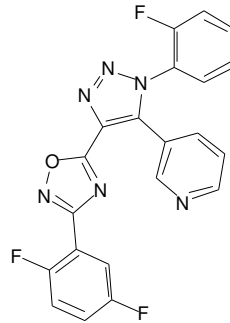
23;



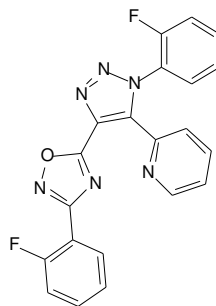
24;



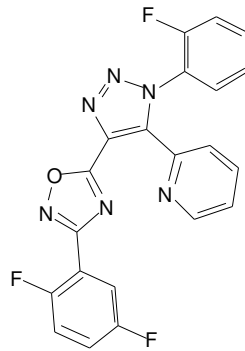
25;



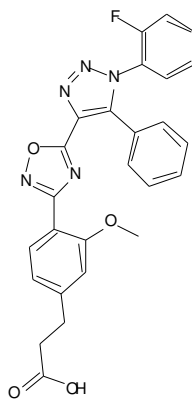
26;



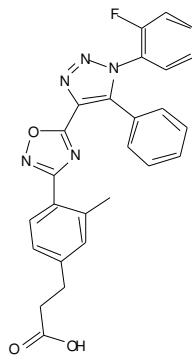
27;



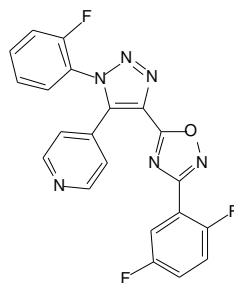
28;



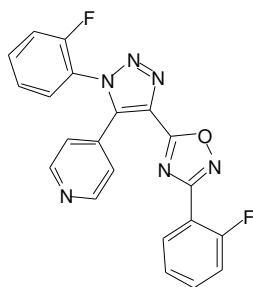
29;



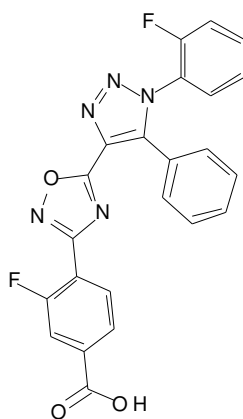
30;



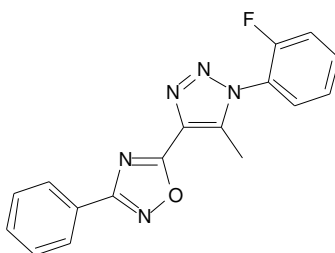
31;



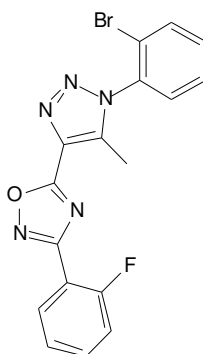
32;



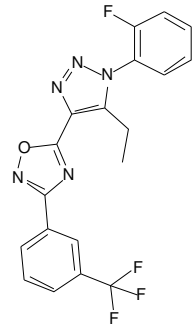
33;



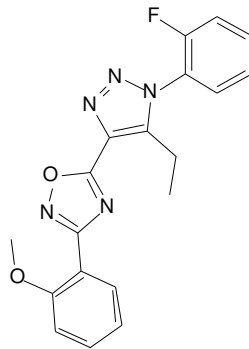
34;



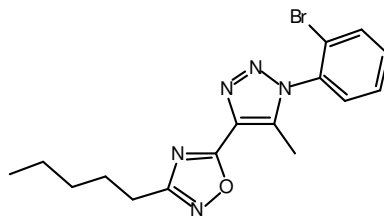
35;



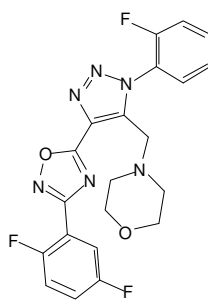
36;



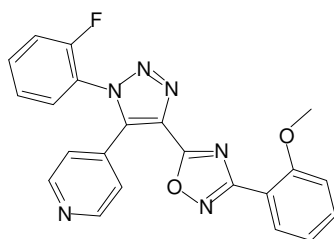
37;



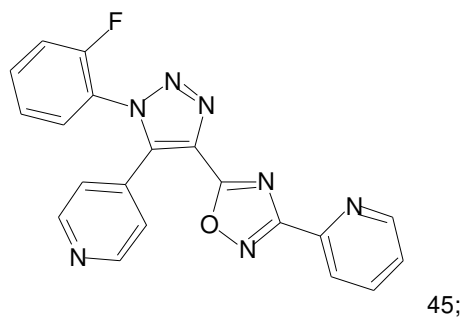
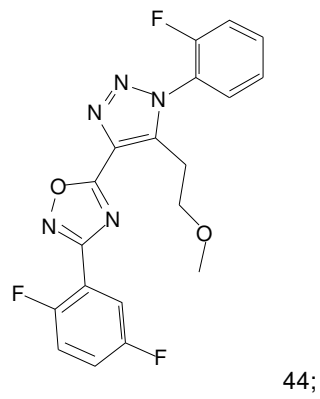
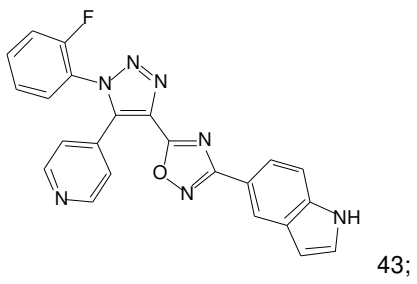
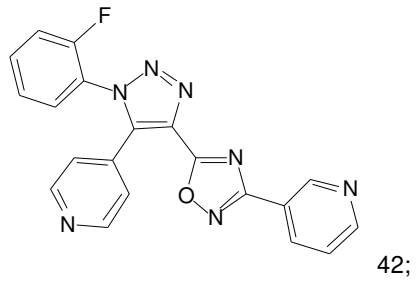
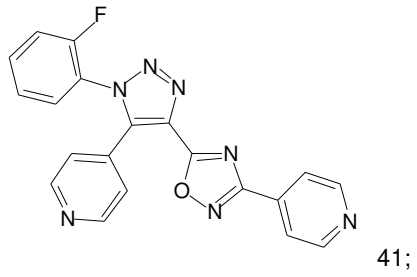
38;

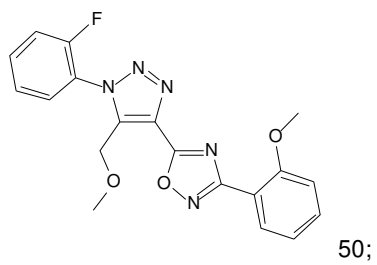
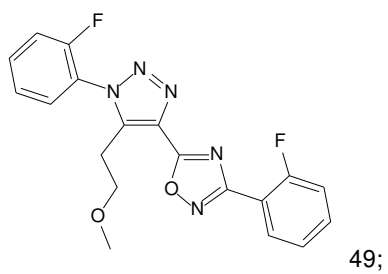
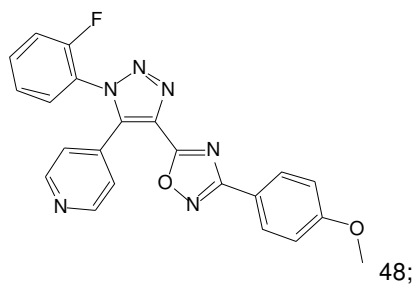
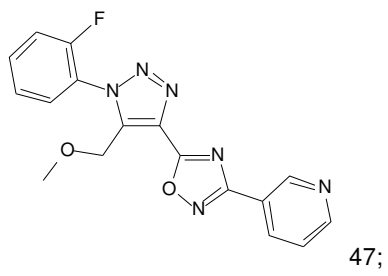
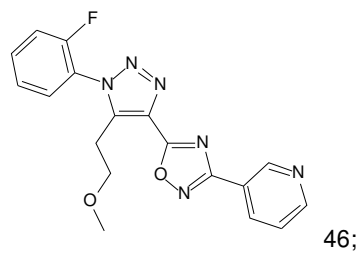


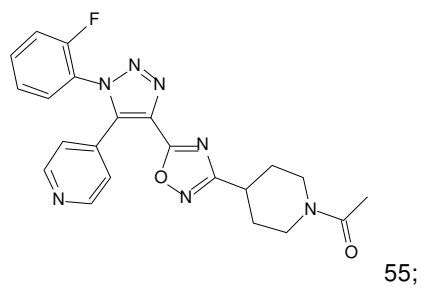
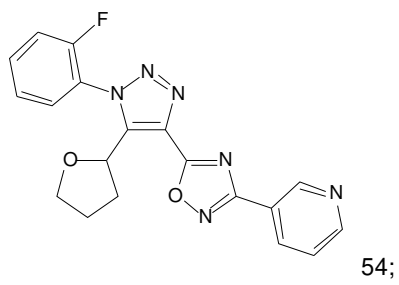
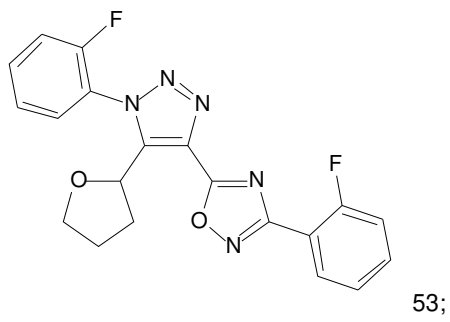
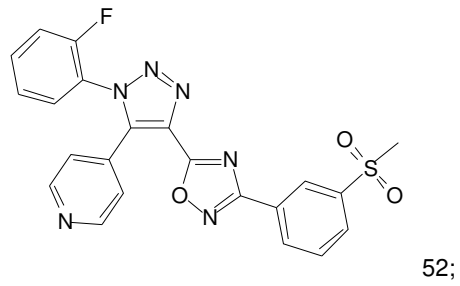
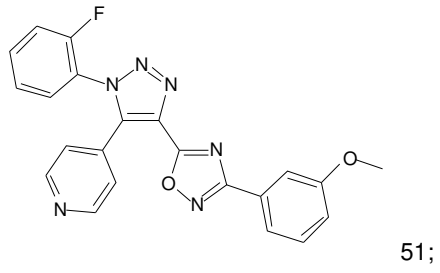
39;

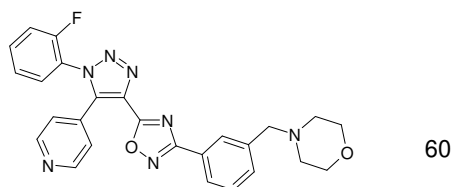
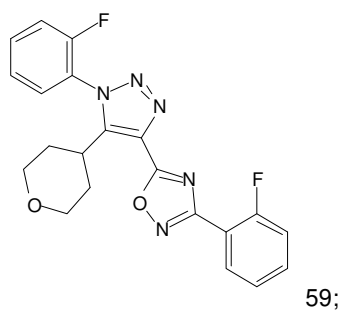
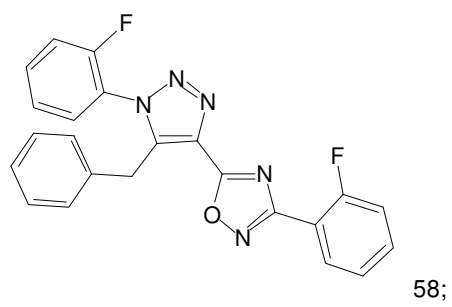
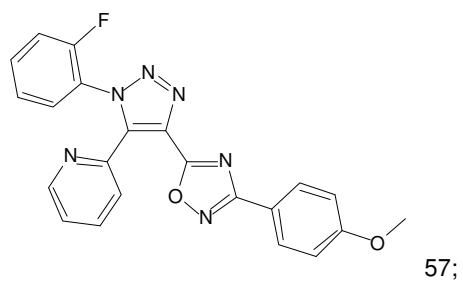
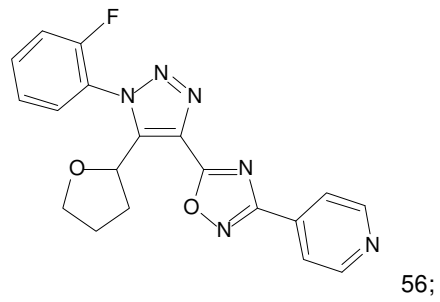


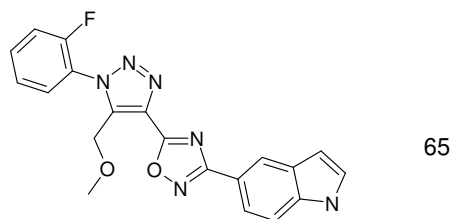
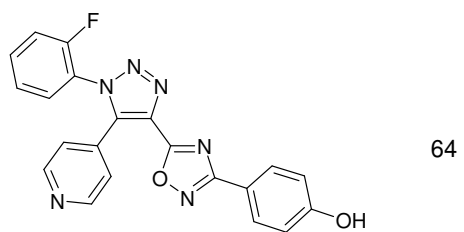
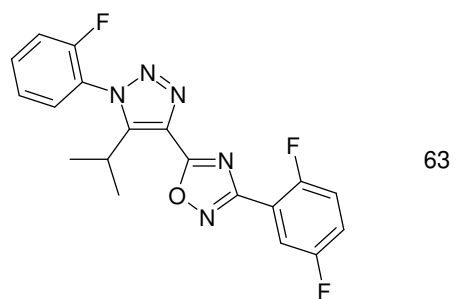
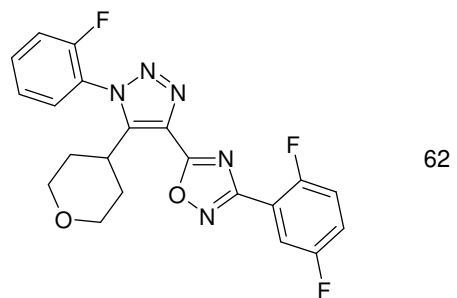
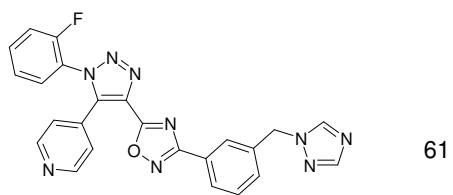
40;

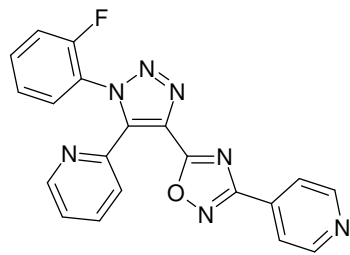




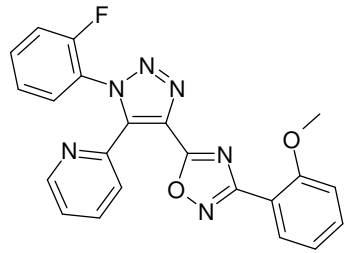




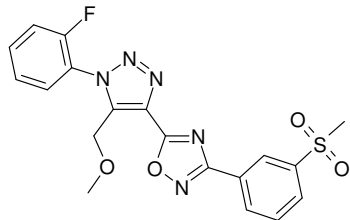




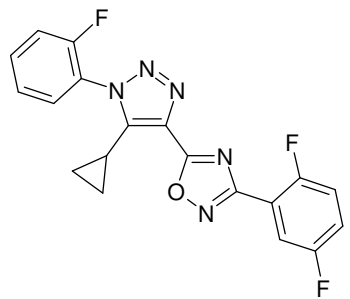
66



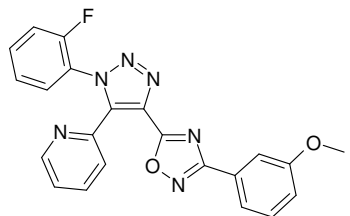
67



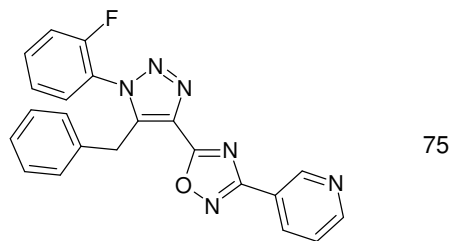
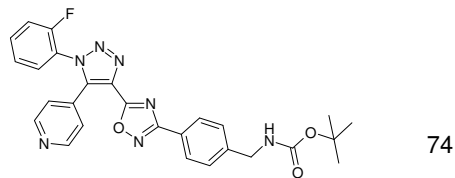
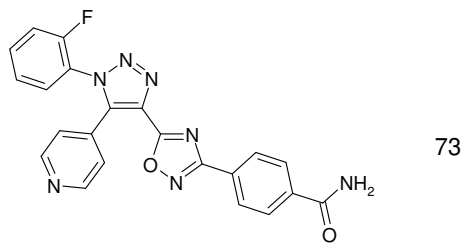
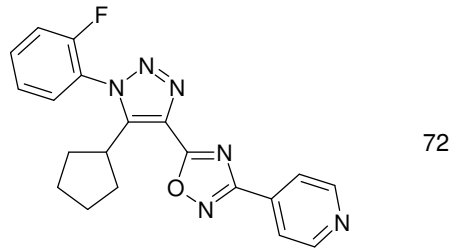
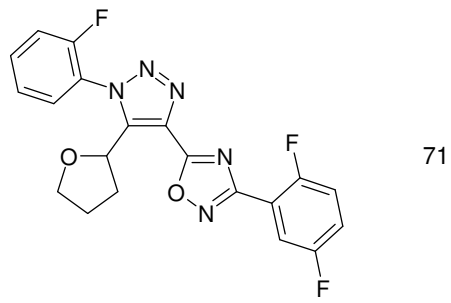
68

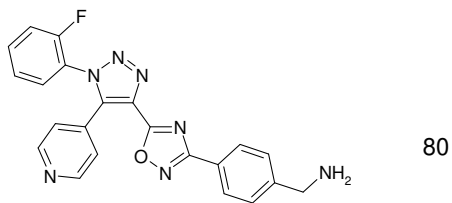
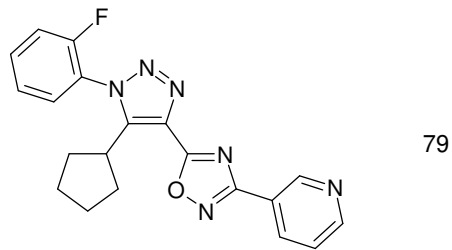
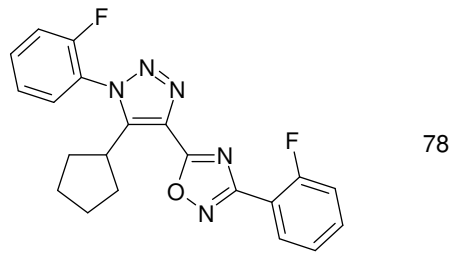
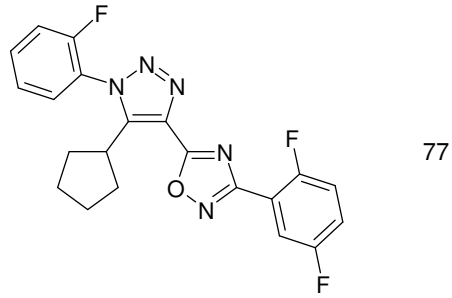
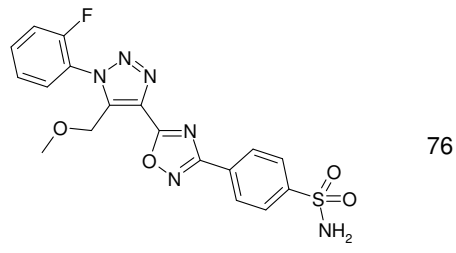


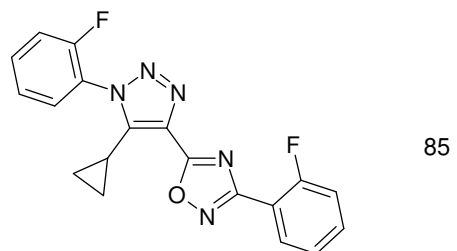
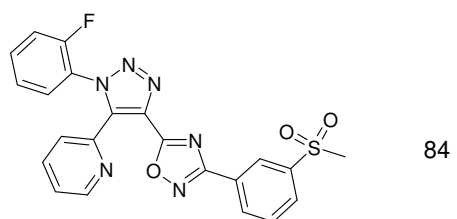
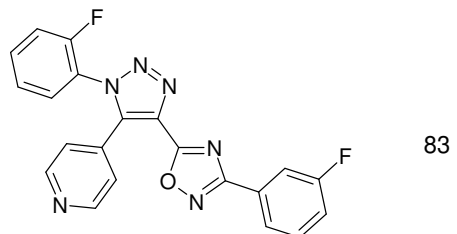
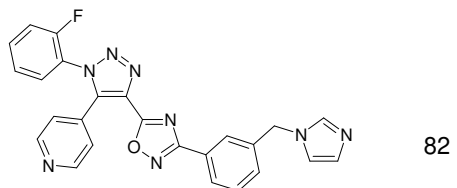
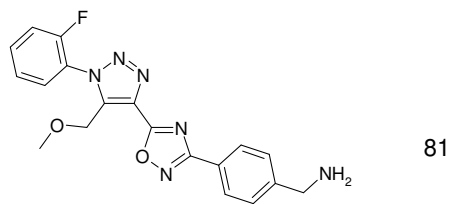
69

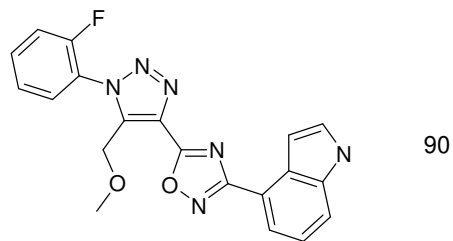
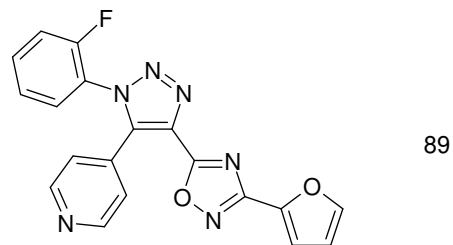
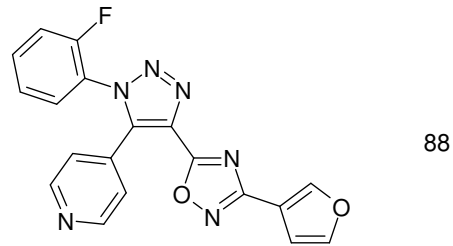
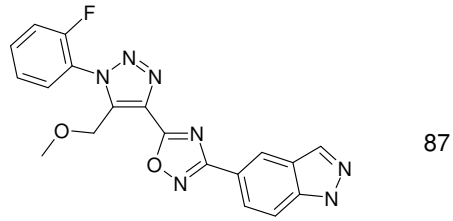
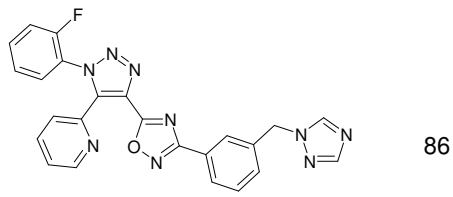


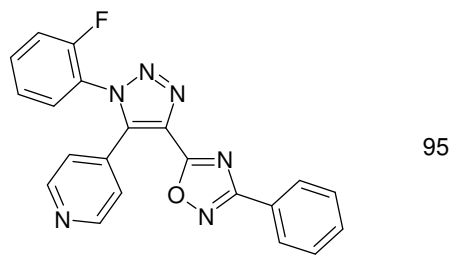
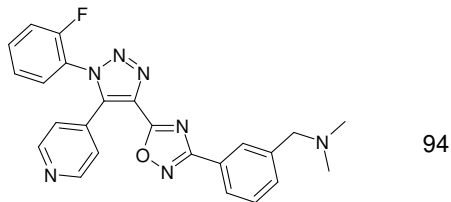
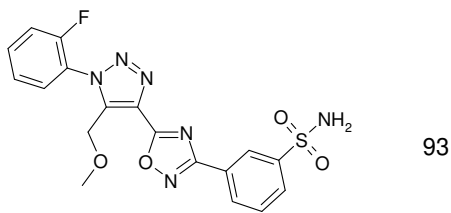
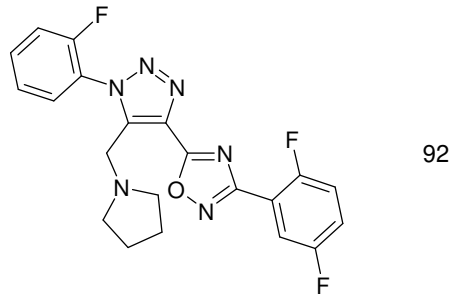
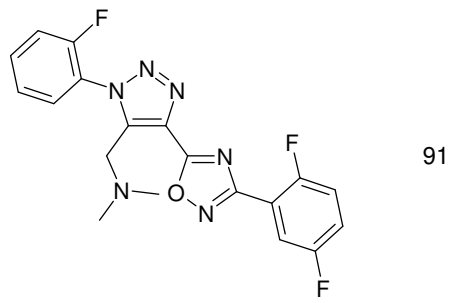
70

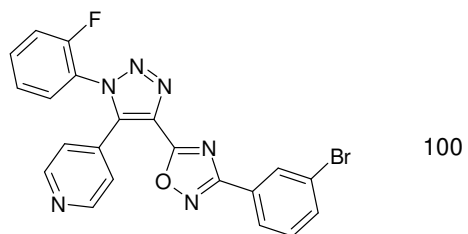
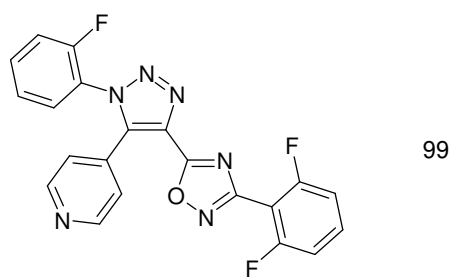
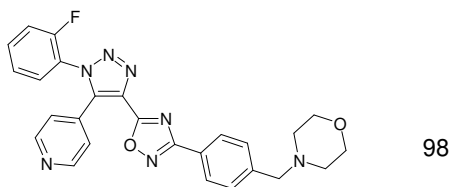
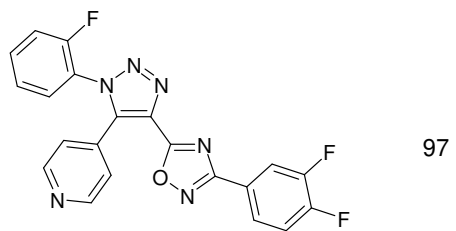
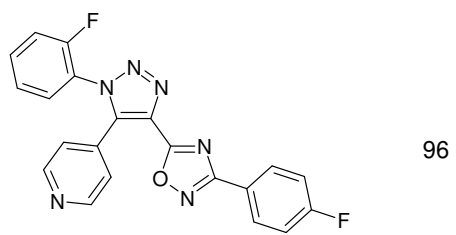


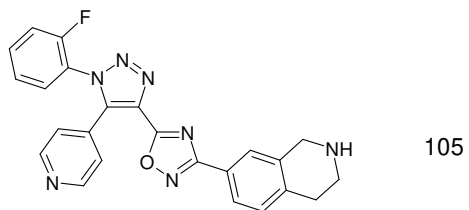
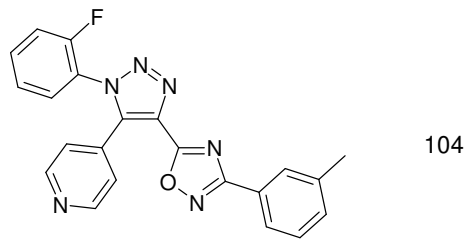
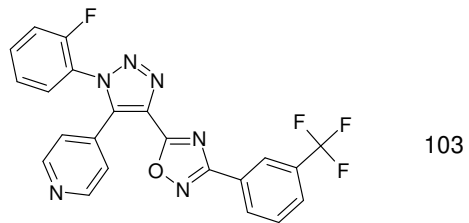
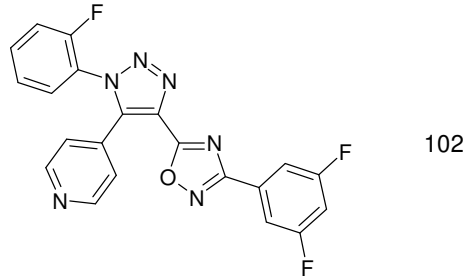
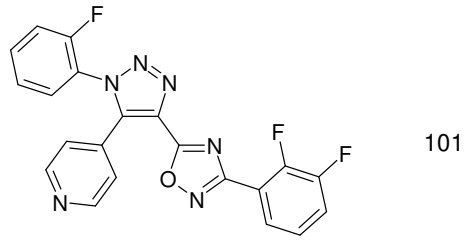


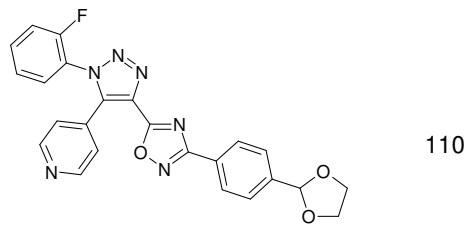
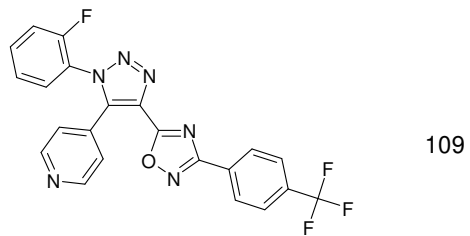
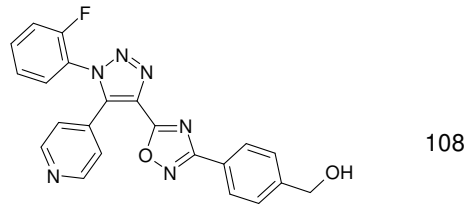
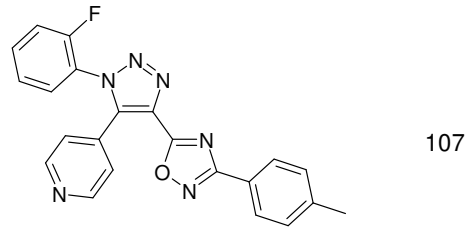
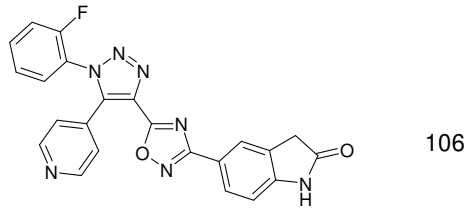


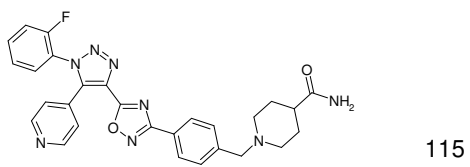
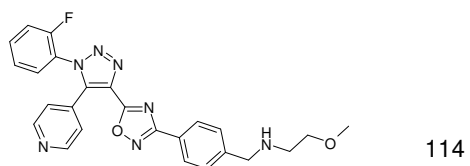
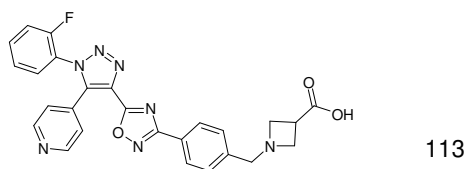
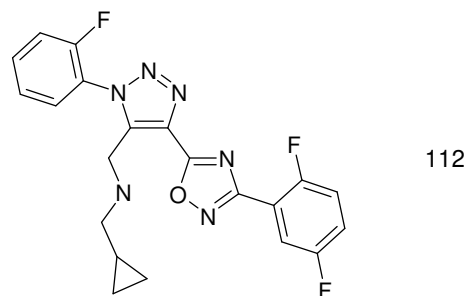
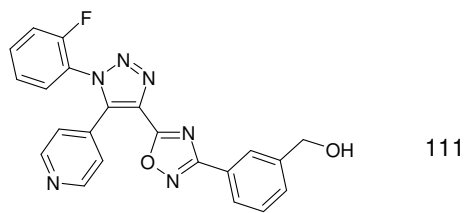


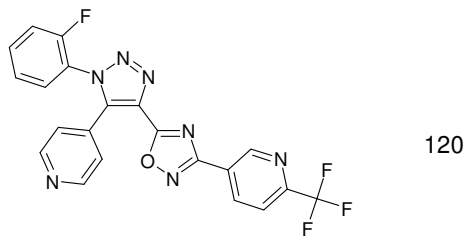
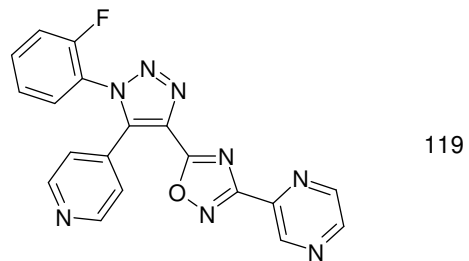
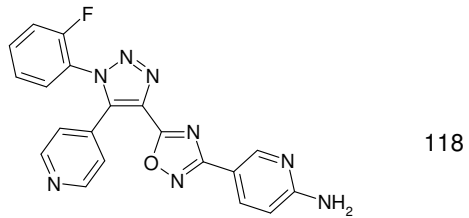
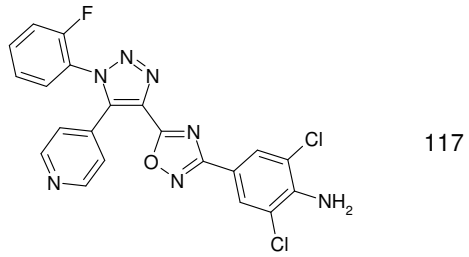
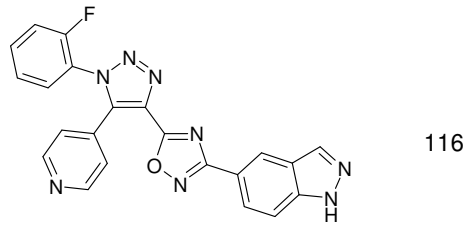


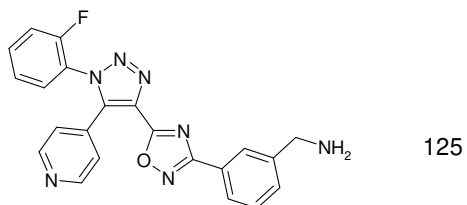
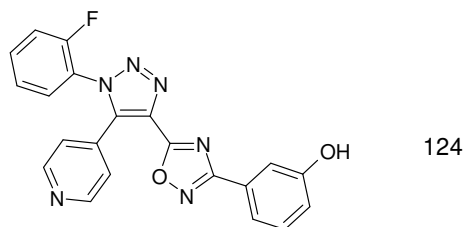
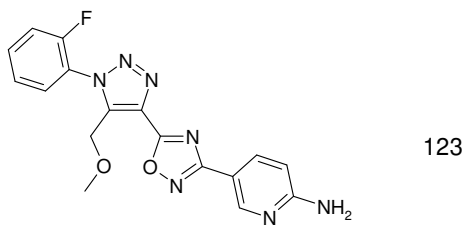
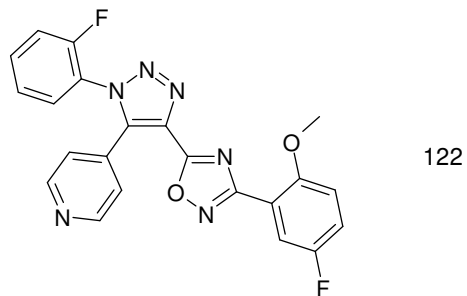
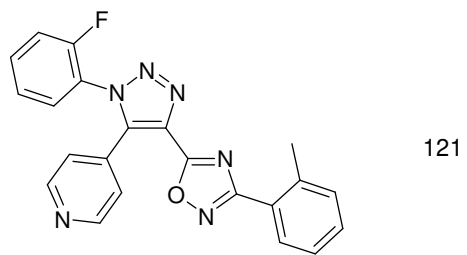


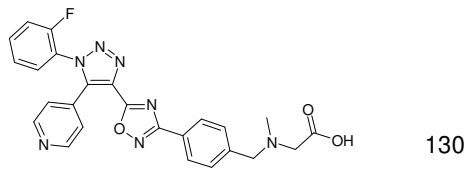
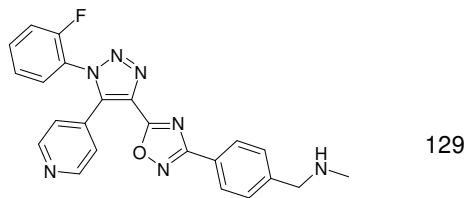
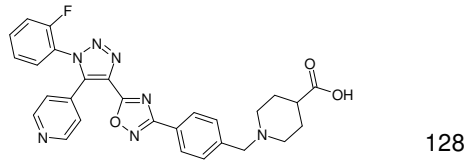
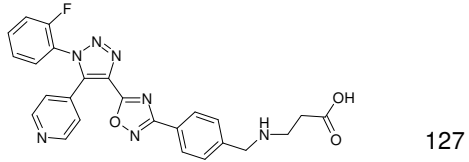
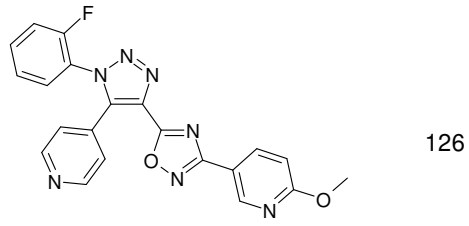


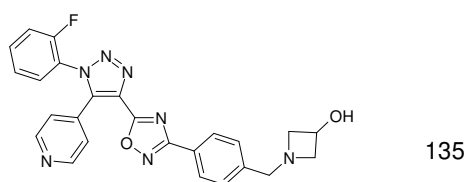
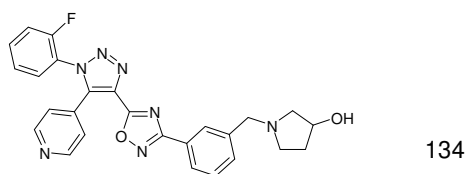
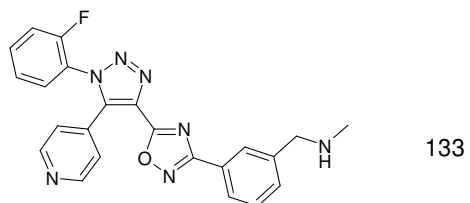
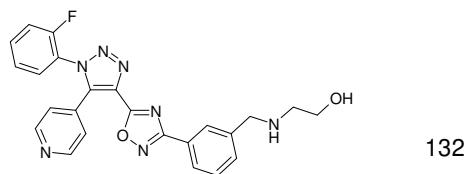
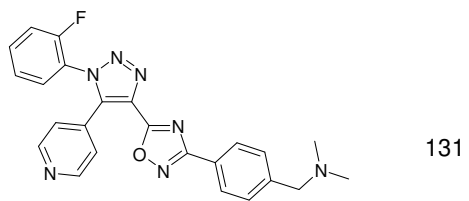


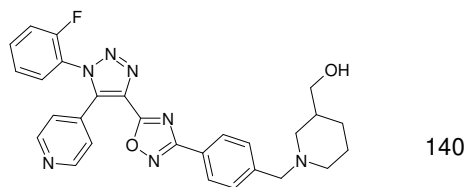
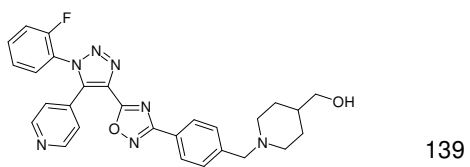
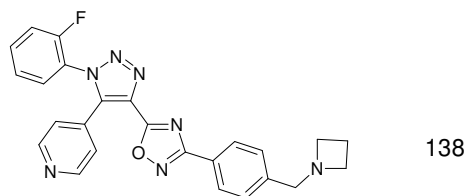
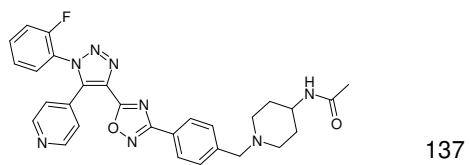
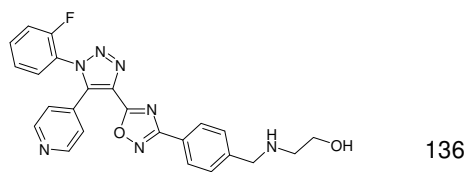


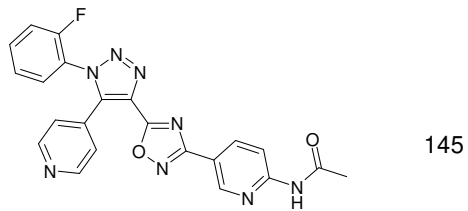
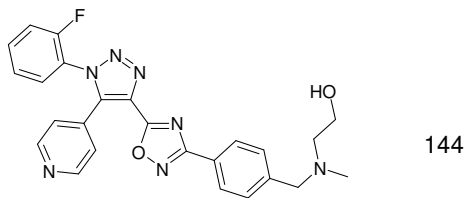
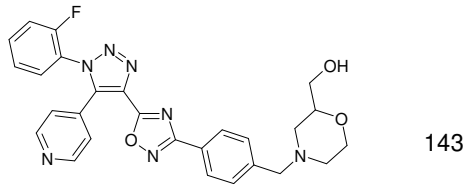
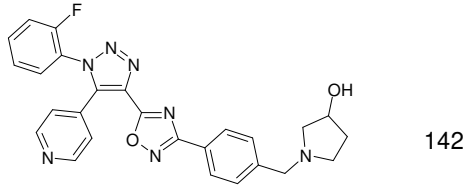
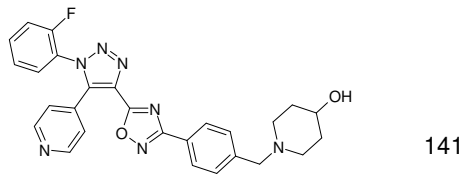


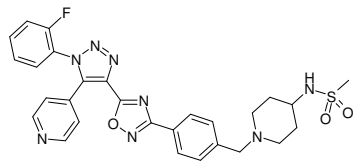




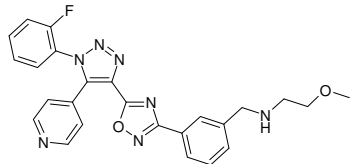




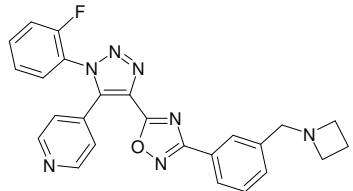




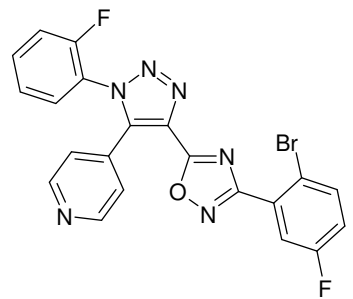
146



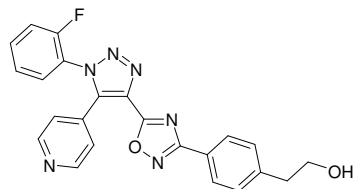
147



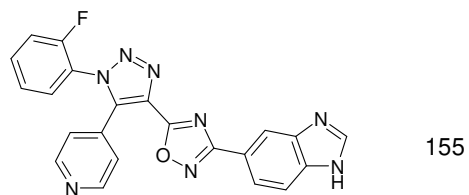
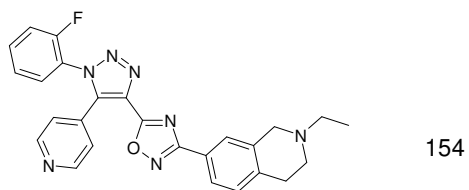
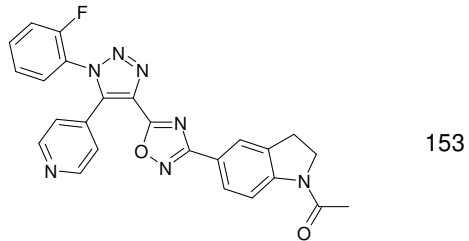
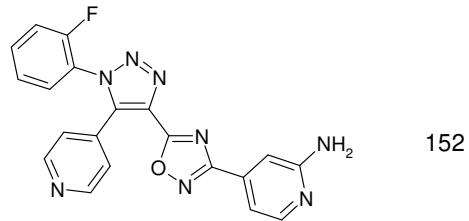
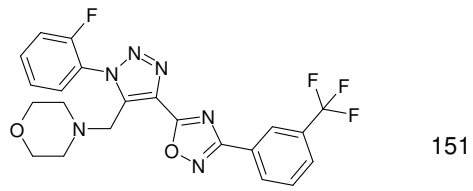
148

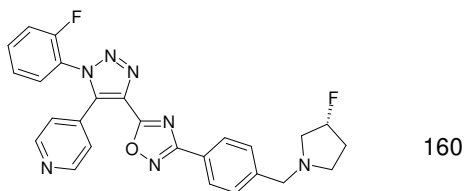
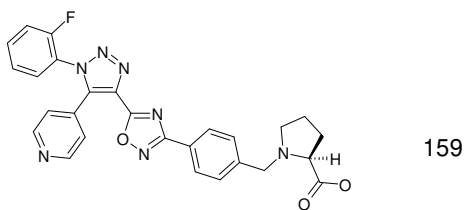
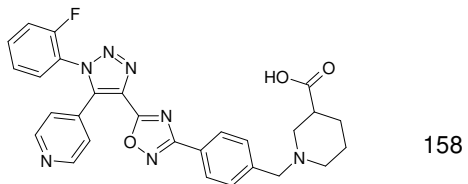
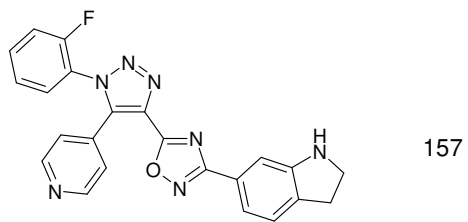
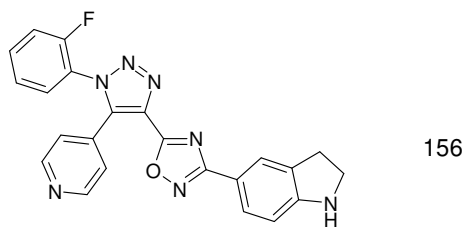


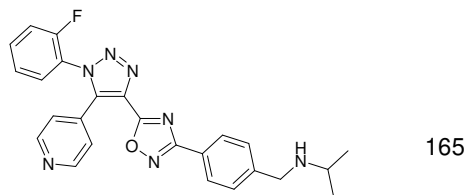
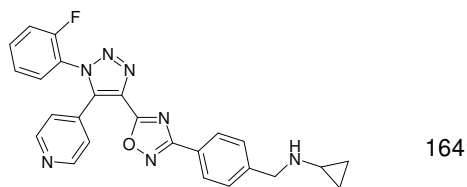
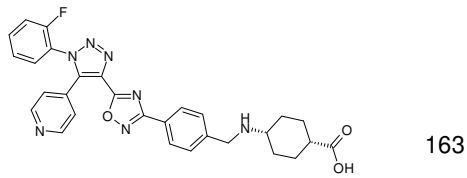
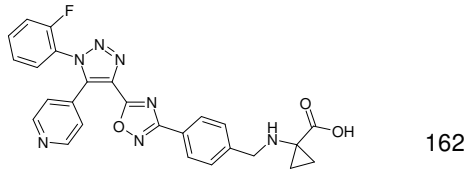
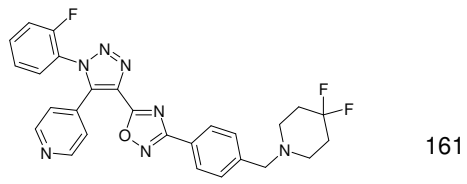
149

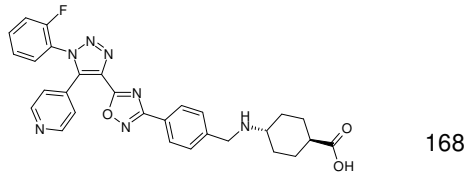
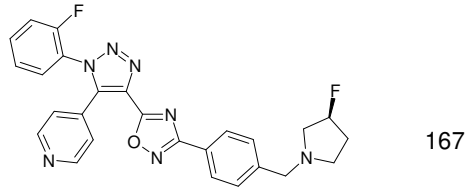
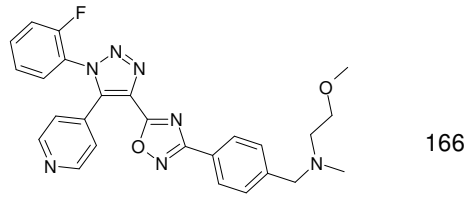


150

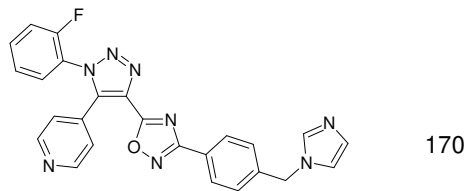
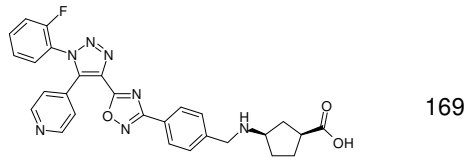


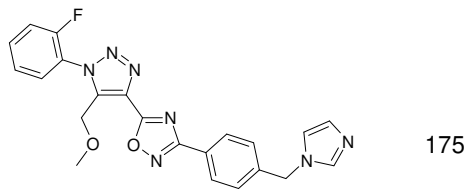
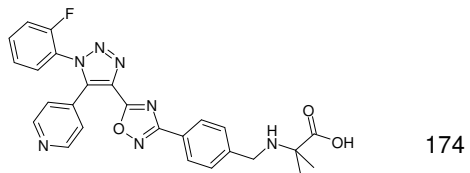
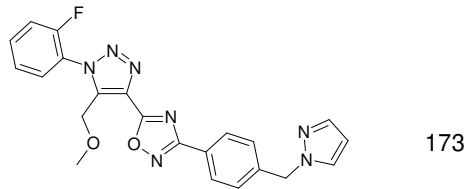
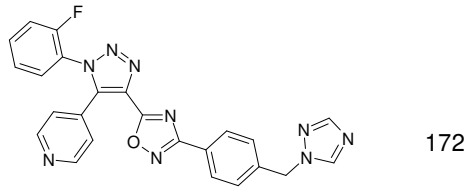
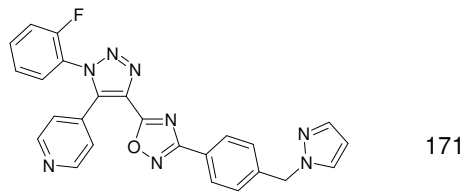


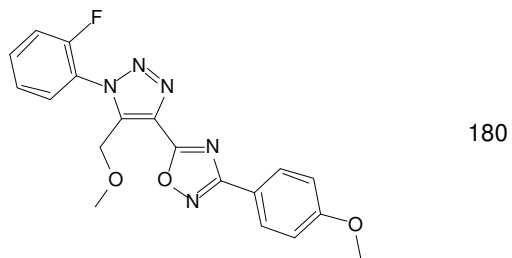
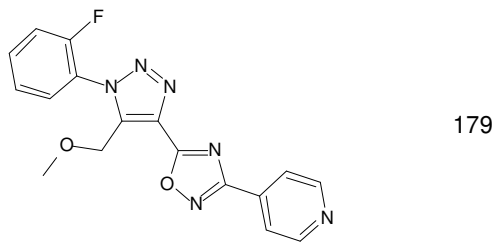
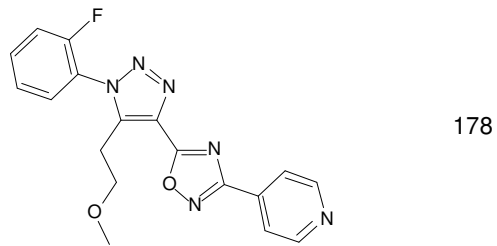
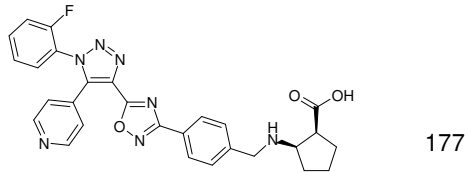
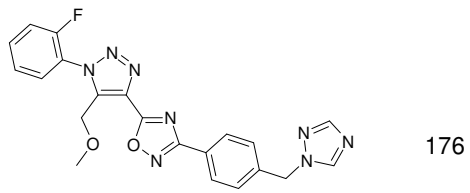


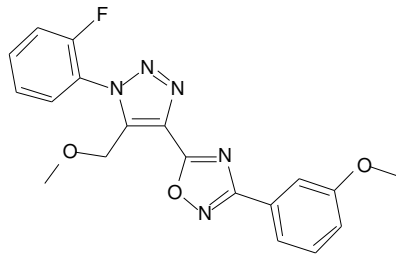


Quiral

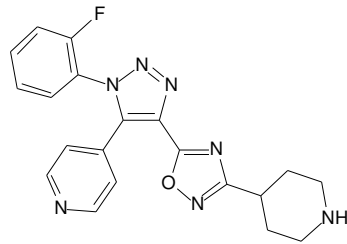




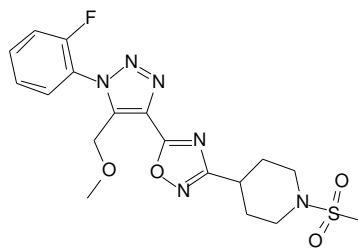




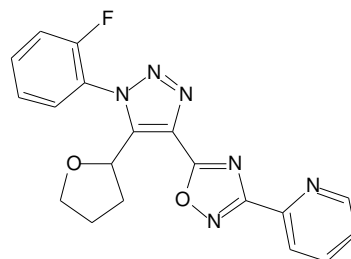
181



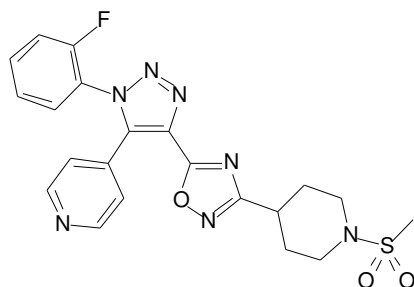
182



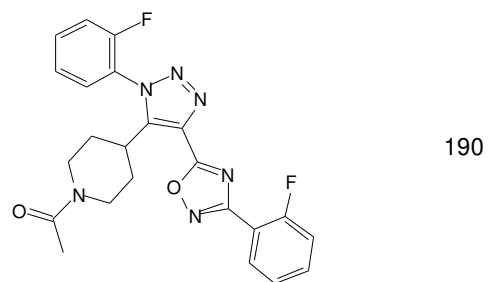
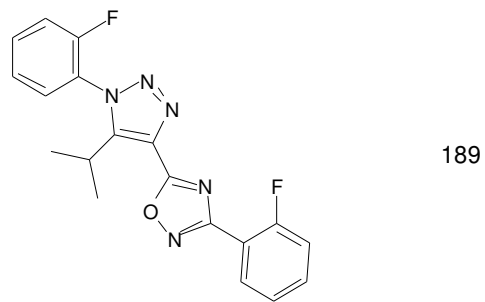
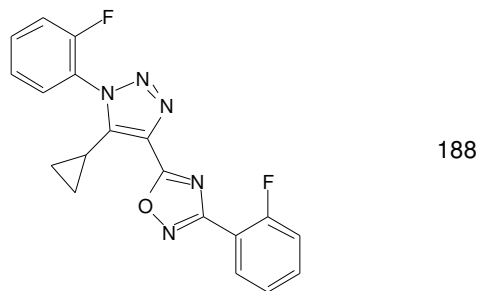
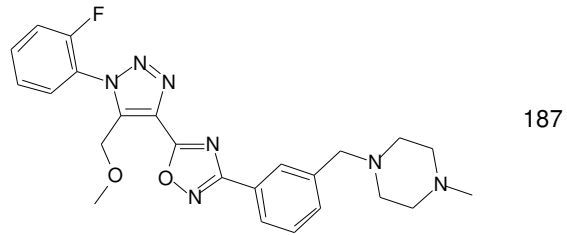
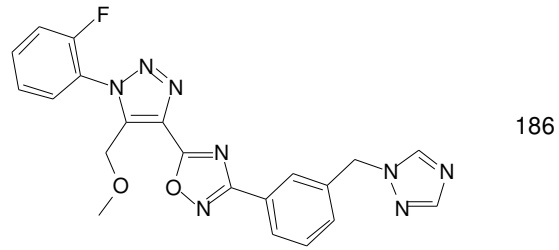
183

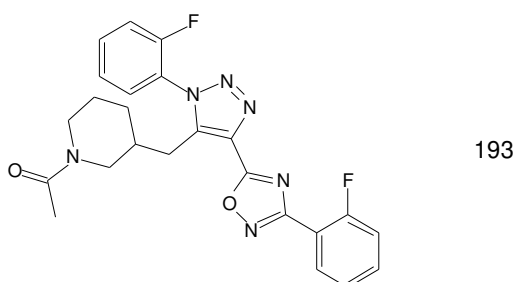
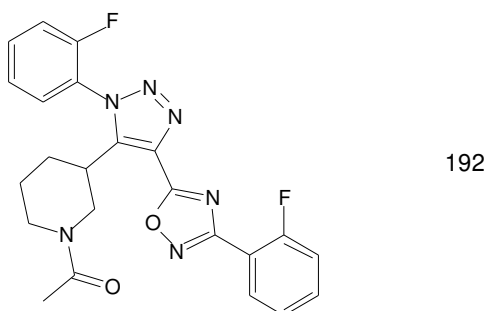
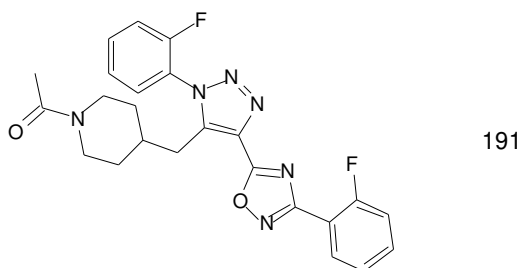


184



185





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

Anteriormente y a continuación, todos los radicales, como X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^a, R^b, A, Het y Ar, tienen el significado indicado en la fórmula I, siempre que expresamente no se establezca otra cosa.

5 En general, los compuestos de fórmula I son los más preferidos cuantos más sustituyentes preferidos porten.

X es preferiblemente O.

R¹ indica preferiblemente Hal; especialmente F o Br.

R² indica preferiblemente H, A o Hal; especialmente H.

R^a indica preferiblemente A, Ar o Het;

10 R^a indica más preferiblemente Ar o Het.

R^b indica más preferiblemente A, Ar, Het o Het-alquilo;

R^b indica más preferiblemente A, Het o Het-alquilo;

R^b lo más preferiblemente indica A donde A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente 1, pueden estar sustituidos por OR³;

R^b lo más preferiblemente indica Het donde Het es piridinilo;

R^b lo más preferiblemente indica Het-alquilo donde Het es piperidinilo, morfolino o piperazinilo.

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

N(R³)₂ también puede indicar Het.

A 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, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A indica preferiblemente muy en particular alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. A indica además (CH₂)_nO(CH₂)_nCH₃, (CH₂)_nO(CH₂)_nOR³, (CH₂)_nNR³(CH₂)₂N(R³)₂, especialmente, CH₂-OCH₃, (CH₂)_n-OCH₃, (CH₂)₂O(CH₂)₂OR³, (CH₂)_nN(R³)₂ o (CH₂)₂NH(CH₂)₂N(R³)₂, donde n es 1, 2, 3 o 4.

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

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

Alquileno es preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, además de alquileno ramificado.

Perfluoroalquilo indica preferiblemente CF₃.

Perfluoroalcoxi indica preferiblemente OCF₃.

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

Alcoxi indica un grupo -O-(CH₂)_n-CH₃, donde n es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente metoxi o etoxi.

Carboxi indica un grupo -COOH.

Carboxialquilo indica un grupo éster, preferiblemente COOMe o COOEt.

Alquilsulfonilo indica un grupo -S(O)₂-alquilo, preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo.

Acilo indica un grupo -C(O)R donde R puede ser A, Ar, Het como se define anteriormente, preferiblemente acilo indica un grupo acetil-C(O)CH₃.

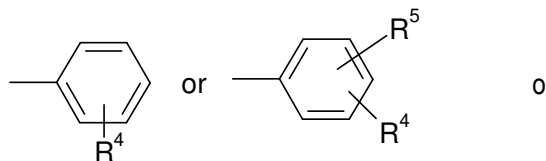
Amino indica el grupo -NR^{*}R^{'''} donde cada R^{*}, R^{'''} es independientemente hidrógeno o alquilo o Ar o Het o A o Het-alquilo o Ar-alquilo, y donde R^{*} y R^{'''}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo Het de 3 a 8 átomos.

Amido indica el grupo -C(O)NR^{*}R^{'''} donde cada R^{*}, R^{'''} es independientemente hidrógeno o alquilo o Ar o Het o A o Het-alquilo o Ar-alquilo, 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, adicionalmente al significado anterior, también puede indicar un anillo carbocíclico saturado con 6 a 14 átomos de carbono que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵.

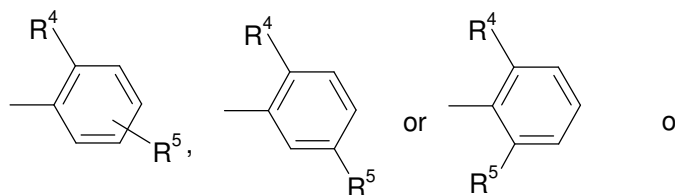
Ar indica preferiblemente fenilo, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;

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



donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente.

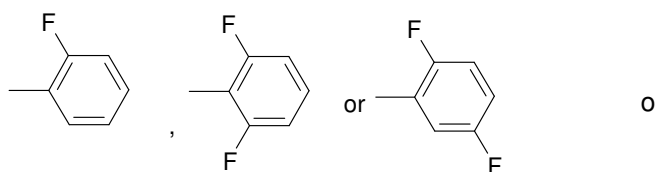
Más en particular, Ar es uno de los siguientes grupos:



5

donde R⁴, R⁵ son como se define anteriormente y preferiblemente, donde R⁴ es Hal y R⁵ es Hal o H.

Adicionalmente, Ar preferiblemente no está sustituido o



10

Het preferiblemente indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico con 1 a 3 átomos de N el cual puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵; o un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático bicíclico que tiene 1 átomo de oxígeno que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre de R⁴ y/o R⁵

15

Het es preferiblemente un sistema de anillo con 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-benz-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- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 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.

25

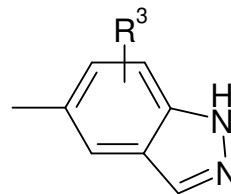
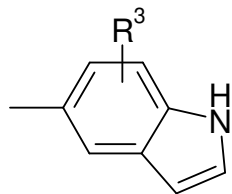
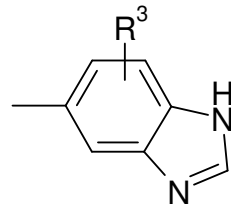
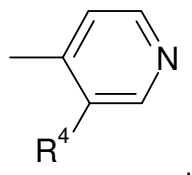
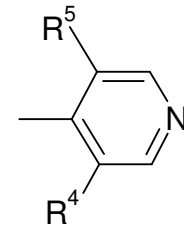
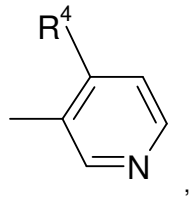
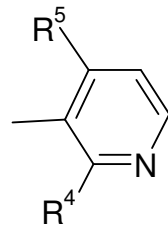
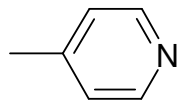
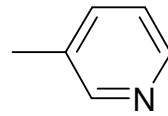
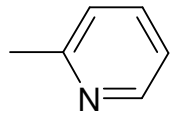
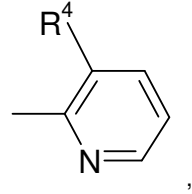
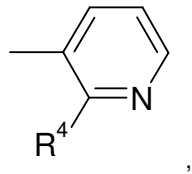
Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

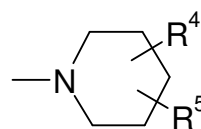
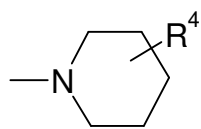
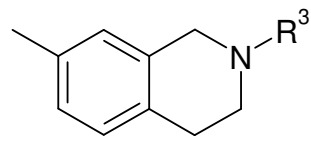
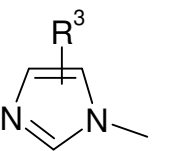
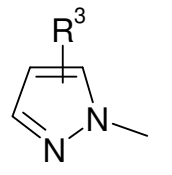
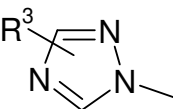
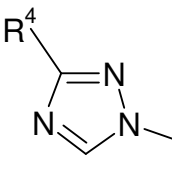
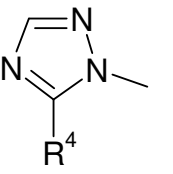
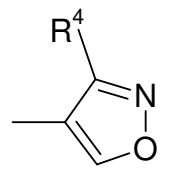
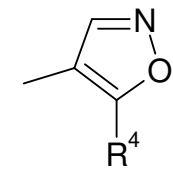
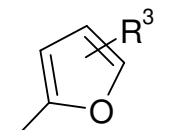
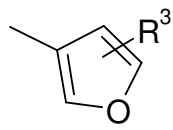
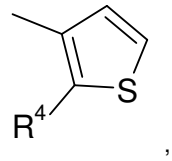
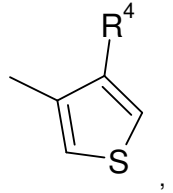
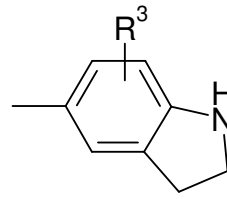
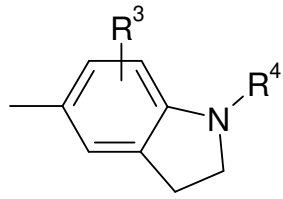
30

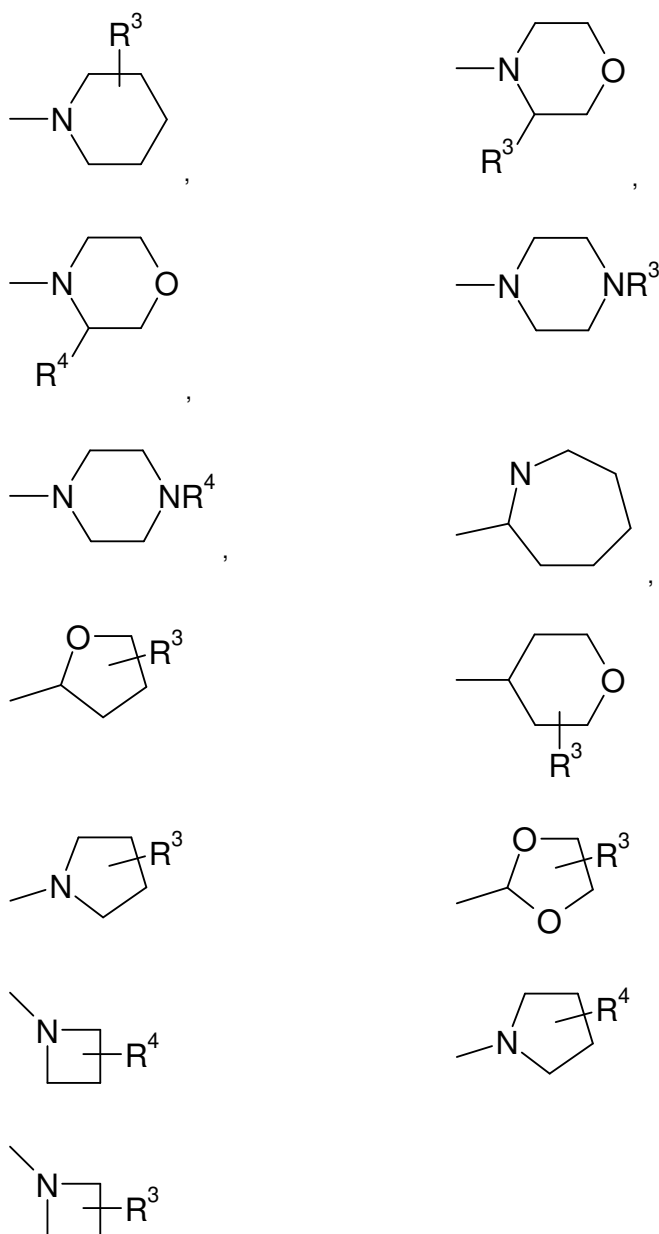
Por tanto, Het también puede indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- 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-pirano, 1,4-dioxaneilo, 1,3-dioxano-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- o 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-(difluorometilendioxifenilo), 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.

Het muy en particular indica uno de los siguientes grupos:

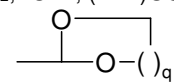






donde R³, R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente.

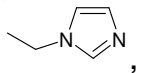
Preferiblemente, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de A, Hal, hidroxilo, alcoxi, carboxi, carboxi-alquilo, perfluoro-alquilo, perfluoro-alcoxi, acilo, alquilsulfonilo, sulfonilo, -SO₂(R³)₂, ciano, nitro, amino, amido, alquilo opcionalmente sustituido por un carboxi, -N(R³)₂, -CO(NR³)₂, -OR³, (NR³)COR³, -CO₂R³, -COR³, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por A, Hal, un acilo, alquilsulfonilo, carboxi, -N(R³)₂, -CON(R³)₂, -OR³, (NR³)COR³, -CO₂R³, -

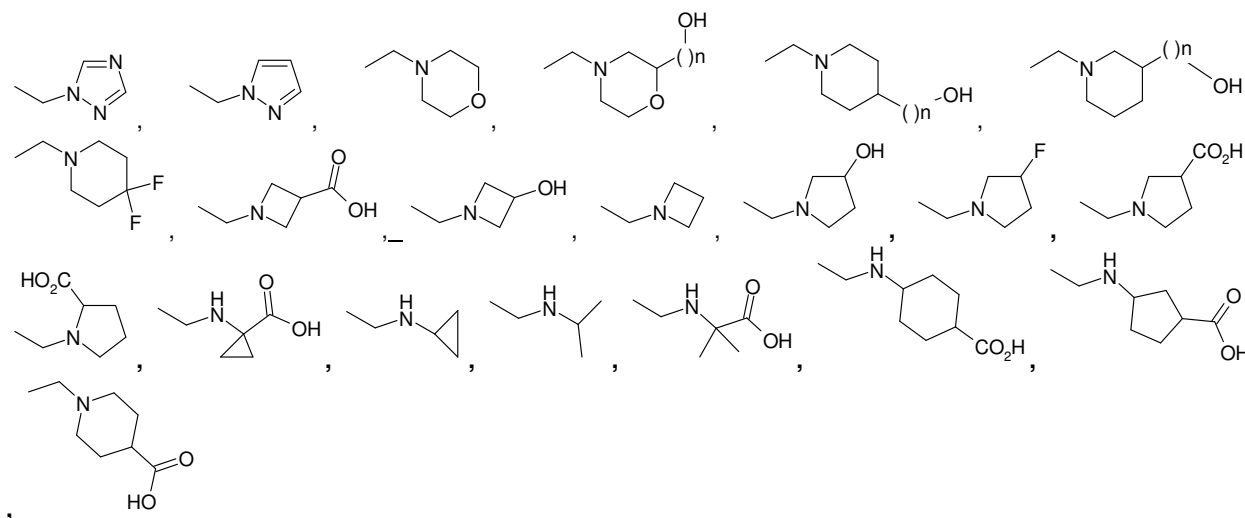


COR³, -SO₂N(R³)₂, -SO₂(C₁-C₆)alquilo, NR³SO₂(C₁-C₆)alquilo, NR³SO₂(C₁-C₆)alquilo, donde q es como se define anteriormente, o alquilo C₁-C₆; donde R³ es H o alquilo (C₁-C₆).

Muy especialmente, R⁴ y R⁵ se seleccionan entre los siguientes grupos:

Hal, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -(CH₂)_nOR³, -(CH₂)_nCOOR³, -SO₂Me, -SO₂N(R³)₂, -COR³, -CO(NR³)₂, -(CH₂)_nCOOtBu, -

(CH₂)_nN(R³)₂, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nN(R³)(CH₂)_pOR³, -(CH₂)_nN(R³)(CH₂)_pCOOR³, -NHCOR³, NH₂SO₂R³, 



- 5 donde n y p son independientemente entre sí 0, 1, 2, 3 o 4 y R³ es como se define anteriormente. Preferiblemente R³ es H o alquilo C₁-C₆.
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es S;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H o Hal y X es O o S;
- 10 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H o Hal y X es O;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H o Hal y X es S;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es O y S;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es O;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es S;
- 15 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es O o S y R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es O y R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es S y R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
- 20 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R₂ es H, X es O o S, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es O, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- 25 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es S, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es O o S, R^a es Ar y Het, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- 30 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R² es H, X es O, R^a es Ar y Het, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R^2 es H, X es S, R^a es Ar y Het, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R^1 es F o Br;

5 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R^2 es H, X es O u S, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, bencilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R^1 es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R^4 y/o R^5 ;

10 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R^2 es H, X es O, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, bencilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R^1 es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R^4 y/o R^5 ;

15 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R^2 es H, X es S, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, bencilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R^1 es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R^4 y/o R^5 ;

20 En una realización más particular, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R^2 es H, X es O o S, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R^1 es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R^4 y/o R^5 donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, OMe, OEt, carboxi, COOMe, COOEt, CF_3 , OCF_3 , acetilo, metilsulfonilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acetilo, metilsulfonilo y alquilo C_1-C_6 ;

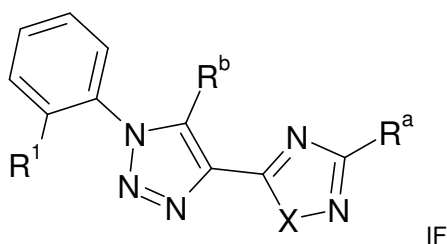
25 En una realización más particular, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R^2 es H, X es O, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R^1 es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R^4 y/o R^5 donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, OMe, OEt, carboxi, COOMe, COOEt, CF_3 , OCF_3 , acetilo, metilsulfonilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acetilo, metilsulfonilo y alquilo C_1-C_6 ;

35 En una realización más particular, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde R^2 es H, X es S, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R^1 es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R^4 y/o R^5 donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, OMe, OEt, carboxi, COOMe, COOEt, CF_3 , OCF_3 , acetilo, metilsulfonilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acetilo, metilsulfonilo y alquilo C_1-C_6 ;

40 En una realización más particular A según se describe anteriormente en la realización específica se selecciona entre un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR^3 , CN o $N(R^3)_2$ y donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR^3 o S y/o por grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenilo con 3 a 7 átomos de C en el anillo;

45 En una realización mucho más preferida A según se describe anteriormente en la realización específica se selecciona entre un alquilo lineal o ramificado con 2 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR^3 , CN o $N(R^3)_2$ y donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR^3 o S y/o por grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenilo con 3 a 7 átomos de C en el anillo.

En particular, la invención también se refiere a compuestos de fórmula IF:



- 5 Donde X, R¹, R^b son como se define anteriormente y R^a indica Ar y Het, A es como se define anteriormente, y donde A es más especialmente un alquilo lineal o ramificado con 2 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos con 3 a 7 átomos de C en el anillo.
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S y R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
- 10 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O y R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S y R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- 15 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, R^a es Ar y Het, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het, o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- 20 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O, R^a es Ar y Het, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S, R^a es Ar y Het, R^b es A, Ar, Ar-alquilo, Het o Het-alquilo, R¹ es F o Br;
- 25 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, bencilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R¹ es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;
- 30 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, bencilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R¹ es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;
- 35 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, bencilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R¹ es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;
- 40 En una realización más particular, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, Het o Het-alquilo donde

5 Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R¹ es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, OMe, OEt, carboxi, COOMe, COOEt, CF₃, OCF₃, acetilo, metilsulfonilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acetilo, metilsulfonilo y alquilo C₁-C₆;

10 En una realización más particular, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R¹ es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, OMe, OEt, carboxi, COOMe, COOEt, CF₃, OCF₃, acetilo, metilsulfonilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acetilo, metilsulfonilo y alquilo C₁-C₆;

15 En una realización más particular, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde R² es H, X es S, R^a es fenilo y Het donde Het se selecciona entre piridinilo, indolilo, piperazinilo, piperidinilo, R^b es A, fenilo, Het o Het-alquilo donde Het se selecciona entre piridinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, R¹ es F o Br, y donde R^a y R^b según se definió pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, OMe, OEt, carboxi, COOMe, COOEt, CF₃, OCF₃, acetilo, metilsulfonilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acetilo, metilsulfonilo y alquilo C₁-C₆.

20 En particular, la invención también se refiere a compuestos de fórmula IF donde X, R¹, R^b son como se define anteriormente y R^a indica Ar y Het; donde A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos con 3 a 7 átomos de C en el anillo;

25 Donde Het indica un anillo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

R³ es H o A;

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

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O;

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S;

35 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, y R^a indica A y más especialmente un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos con 3 a 7 átomos de C en el anillo.

40 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O y R^a indica A y más específicamente un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos con 3 a 7 átomos de C en el anillo.

45 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S y R^a indica A y más específicamente un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquilenos con 3 a 7 átomos de C en el anillo.

50 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, y R^a indica Het donde Het es un anillo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵, donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, y R^a indica Het donde Het es un anillo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

5 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O, y R^a indica Het donde Het es un anillo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

10 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S, y R^a indica Het donde Het es un anillo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

15 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, y R^a indica Het donde Het es un anillo heterocíclico saturado monocíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

20 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O, y R^a indica Het donde Het es un anillo heterocíclico saturado monocíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S, y R^a indica Het donde Het es un anillo heterocíclico saturado monocíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

25 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, y R^a indica Het donde Het es un piperidinilo o un piperazinilo que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

30 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O, y R^a indica Het donde Het es un piperidinilo o un piperazinilo que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

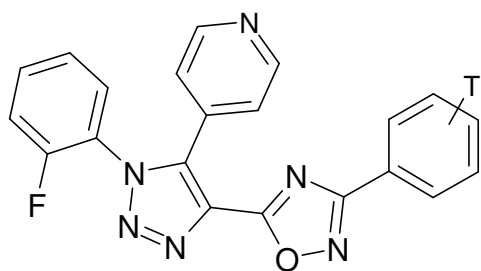
En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S, y R^a indica Het donde Het es un piperidinilo o un piperazinilo que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente;

35 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O o S, y R^a indica Het donde Het es un piperidinilo o un piperazinilo que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ se selecciona entre alquilo, alquilsulfonilo o acilo;

40 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es O, y R^a indica Het donde Het es un piperidinilo o un piperazinilo que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ se selecciona entre alquilo, alquilsulfonilo o acilo;

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula IF donde X es S, y R^a indica Het donde Het es un piperidinilo o un piperazinilo que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵ donde R⁴ y R⁵ se selecciona entre alquilo, alquilsulfonilo o acilo;

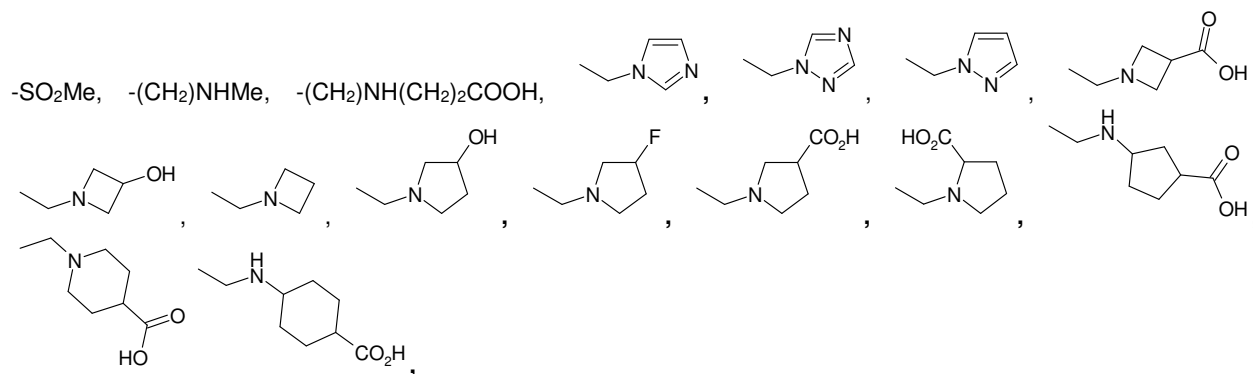
La invención también se refiere a compuestos de fórmula IG



IG

donde T es Het-alquilo, A, SO₂Me, R⁴ o R⁵.

En otra realización específica, la invención se refiere a la fórmula IG donde T se selecciona entre los grupos siguientes:



En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas donde R¹ es F o Br.

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas donde R² es H o Hal.

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas donde R^b se selecciona entre un Ar, Ar-alquilo, un Het o Het-alquilo, un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O o NR³;

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas donde R^b se selecciona entre fenilo, bencilo, ciclopropilo, piridinilo, Het-alquilo, donde Het se selecciona entre morfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo o piperidinilo, un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O;

donde los grupos fenilo, bencilo, piridinilo o Het-alquilo pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵.

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas, donde R^b se selecciona entre un fenilo, un piridinilo, un Het-alquilo donde Het es morfolino, un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O; donde los grupos fenilo, piridinilo o Het-alquilo puede no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵.

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, alcoxi, carboxi, carboxi-alquilo, perfluoro-alquilo, acilo, alquilsulfonilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino, amido, alquilo opcionalmente sustituido por carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acilo, alquilsulfonilo o alquilo. Preferiblemente, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de F, OH, OMe, COOH, COOMe, CF₃, acetilo, metilsulfonilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino, amido, metilo opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acetilo, metilsulfonilo o metilo donde Het se selecciona entre pipetidínilo, piperazinilo o [1,2,4]triazolilo.

En una realización mucho más preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^a es H, A, Ar o Het y R^b Het donde Het se selecciona entre piridinilo;

5 En una realización mucho más preferida la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^a es H, A, Ar o Het y R^b es A donde A se selecciona entre un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con 3 a 7 átomos de C en el anillo;

10 En una realización mucho más preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^a es H, A, Ar o Het y R^b es A donde A se selecciona entre un alquilo lineal o ramificado con 2 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con 3 a 7 átomos de C en el anillo;

En una realización mucho más preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^a es H, A, Ar o Het y R^b es Het-alquilo;

15 En una realización más preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^a es H, A, Ar o Het y R^b es arilo;

En una realización más preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^b es A, Ar, Het, OA, NHA o NA₂, Ar-alquilo o Het-alquilo y R^a es A;

20 En una realización más preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^b es A o Ar, R^a es A;

En una realización más preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^b es Ar, R^a es A;

En una realización más preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula I donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^b es A y R^a es A;

25 Los compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, II, III y también los materiales de partida 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 todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en
30 «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.

35 Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aíslan 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.

40 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 monoetilico 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);
45 disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, al uso de compuestos de la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG como se define anteriormente, donde X, R¹, R², R³, 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, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG según se define anteriormente, donde X, R¹, R², R³, 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 como IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, II, III 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 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 como IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, II, III 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 benenosulfonato, 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, benenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa una limitación. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Además, entre las sales de bases de los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas como IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG 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 los metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de los 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, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibencil-etilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)-metilamina (trometamina), aunque esto no pretende representar una limitación.

Los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas como IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG 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 como IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG 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'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG 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, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG 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, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, II, III en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad 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, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG pueden ser quirales y, por consiguiente, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, 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, aminoácidos N-prottegidos adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos 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.

Adicionalmente, en este documento se describe el uso de compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG 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 compuesto 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; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-deoxispergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; acetato de betametasona; dipropionato de betametasona;

fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; 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 fluclorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxycortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetona de fluocinolona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de fluprednido; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolímus; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato acetónido de triamcinolona; benetonido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunodepresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, como MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 o CD58 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo AcM o inhibidores de bajo peso molecular como antagonistas de selectinas 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 concomitante o secuencialmente, por ejemplo, a través de las vías subcutánea, intramuscular u oral.

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

En un aspecto adicional, la invención proporciona los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas, así como sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis 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 los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula I donde X es O o S; R¹ indica H, Hal, CF₃, OCF₃, CN o NO₂; R² es H; para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos.

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

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

Las capsulas se producen preparando una mezcla en 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 adecuados, 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 farmacéuticas se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando y prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniformes que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se pegue a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar 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, encapsularse 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 como IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula I y fórmulas relacionadas como IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG 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 acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse 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 palmitoílo. Los compuestos pueden además estar acoplados a 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 prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el

principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

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

- 5 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.

- 10 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.

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

- 15 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.
- 20

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.

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

- 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 que sea necesario su uso.
- 30

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

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

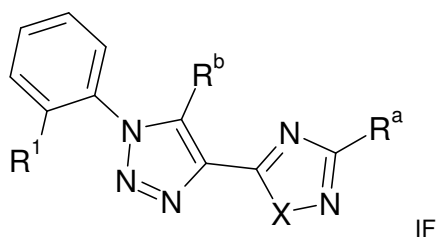
- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método 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*.
- 40
- 45

La presente invención además se refiere a un kit que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

5 La presente invención además se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de 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 dicho uso en el tratamiento de un sujeto 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.

10 La presente invención se refiere además a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. La presente invención se refiere preferiblemente a dicho uso en el tratamiento de un sujeto en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. La presente invención se refiere además 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
20 compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis 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 alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma crónico o inveterado, asma tardío 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 cutáneo de células T, 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 del pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del
45 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,
50 dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C₄, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

En la realización 1, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula IF



donde

X es O, S;

R¹ se selecciona entre F, Cl, Br, I;

- 5 R^b se selecciona entre un Ar, Ar-alquilo, un Het, un Het-alquilo, un alquilo lineal o ramificado con 2 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileo con 3 a 7 átomos de C en el anillo;

R^a indica Ar o Het;

- 10 R³ es H o A;

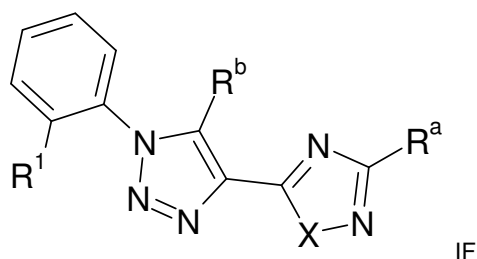
Ar indica un anillo carbocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;

- 15 Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, alcoxi, carboxi, carboxi-alquilo, perfluoro-alquilo, acilo, alquilsulfonilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino, amido, alquilo opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acilo, alquilsulfonilo o alquilo;

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

En la realización 2, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula IF:



donde

- 25 X es O, S;

R¹ se selecciona entre F, Cl, Br, I;

R^b se selecciona entre un Ar, Ar-alquilo, un Het, un Het-alquilo, A;

R^a indica A o un anillo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con 3 a 7 átomos de C en el anillo;

5 Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;

R³ es H o A;

10 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, alcoxi, carboxi, carboxi-alquilo, perfluoro-alquilo, acilo, alquilsulfonilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino, amido, alquilo opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acilo, alquilsulfonilo o alquilo;

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

15 En la realización 3, la invención se refiere a un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 o 2, donde X es O.

En la realización 4, la invención se refiere a un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 o 3, donde R¹ es F o Br.

En la realización 5, la invención se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 o 4, donde R² es H o Hal.

20 En la realización 6, la invención se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 o 5, donde

R^b se selecciona entre un Ar, Ar-alquilo, un Het o Het-alquilo, un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O o NR³;

25 Ar indica un anillo carbocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;

Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵.

30 En la realización 7, la invención proporciona un compuesto según la realización 6, donde

R^b se selecciona entre un fenilo, bencilo, ciclopropilo, un piridinilo, Het-alquilo, donde Het se selecciona entre morfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo o piperidinilo, un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O;

35 donde los grupos fenilo, bencilo, piridinilo o Het-alquilo pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵.

En la realización 8, la invención proporciona un compuesto según la realización 7, donde

40 R^b se selecciona entre fenilo, un piridinilo, un Het-alquilo donde Het es morfolino, un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O;

donde los grupos fenilo, piridinilo o Het-alquilo pueden no estar sustituidos o estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵.

En la realización 9, la invención proporciona un compuesto según las realizaciones previas, donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, alcoxi, carboxi, carboxi-alquilo, perfluoro-alquilo, acilo,

alquilsulfonilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino, amido, alquilo opcionalmente sustituido por carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por acilo, alquilsulfonilo o alquilo.

5 En la realización 10, la invención proporciona un compuesto según la realización 9, donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de F, OH, OMe, COOH, COOMe, CF₃, acetilo, metilsulfonilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino, amido, metilo opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acetilo, metilsulfonilo o metilo donde Het se selecciona entre pipetidínilo, piperazínilo y [1,2,4]triazolilo.

En la realización 11, la invención proporciona un compuesto según las realizaciones previas, donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^a es H, A, Ar o Het y R^b Het donde Het se selecciona entre piridinilo.

10 En la realización 12, la invención proporciona un compuesto según las realizaciones previas, donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^a es H, A, Ar o Het y R^b es A.

En la realización 13, la invención proporciona un compuesto según las realizaciones previas donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^a es H, A, Ar o Het y R^b es Het-alquilo.

En la realización 14, la invención proporciona un compuesto según las realizaciones previas, donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^a es H, A, Ar o Het y R^b es arilo.

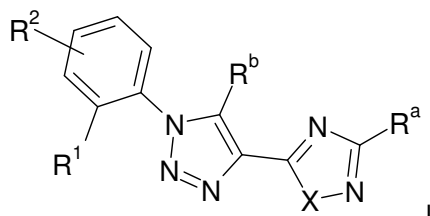
15 En la realización 15, la invención proporciona un compuesto según las realizaciones previas donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^b es A, Ar, Het, OA, NHA o NA₂, Ar-alquilo o Het-alquilo y R^a es A.

En la realización 16, la invención proporciona un compuesto según las realizaciones previas, donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^b es A o Ar, R^a es A.

20 En la realización 17, la invención proporciona un compuesto según las realizaciones previas, donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^b es Ar, R^a es A.

En la realización 18, la invención proporciona un compuesto según las realizaciones previas, donde X es O, R² es H, R¹ es Hal, R^b es A y R^a es A.

En la realización 19, la invención proporciona los compuestos de fórmula I:



25 donde

X es O o S;

R¹ indica H, Hal, CF₃, OCF₃, CN o NO₂;

R² es H, A o Hal;

R^a es H, A, Ar o Het;

30 R^b es A, Ar, Het, OA, NHA o NA₂, Ar-alquilo o Het-alquilo;

Hal es F, Cl, Br o I;

35 A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN o N(R³)₂ y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con 3 a 7 átomos de C en el anillo;

Ar indica un anillo carbocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;

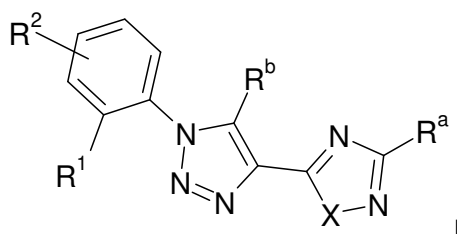
5 Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionado entre R⁴ y/o R⁵;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de Hal, hidroxilo, alcoxi, carboxi, carboxi-alquilo, perfluoro-alquilo, perfluoro-alcoxi, acilo, alquilsulfonilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino, amido, alquilo opcionalmente sustituido por un carboxi, o Het-alquilo opcionalmente sustituido por un acilo, alquilsulfonilo o alquilo;

10 R³ es H o A;

y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos.

En la realización 20, la invención proporciona los compuestos según las realizaciones previas:



15 donde

X es O o S;

R¹ indica H, Hal, CF₃, OCF₃, CN o NO₂;

R² es H;

para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos.

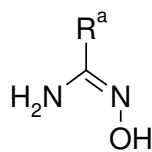
20 En la realización 21, la invención proporciona los compuestos según una o más de las realizaciones previas, y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en las que está implicada la inhibición, activación, regulación y/o modulación de la transducción de la señal del receptor S1P₁.

25 En la realización 22, la invención proporciona los compuestos según una o más de las realizaciones previas, y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno asociado con la esfingosina 1-fosfato.

En la realización 23, la invención proporciona las realizaciones previas, donde el trastorno asociado con la esfingosina 1-fosfato-(1) es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

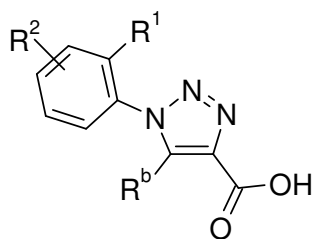
30 En la realización 24, la invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, que comprende

(i) el paso de hacer reaccionar los compuestos de fórmula II



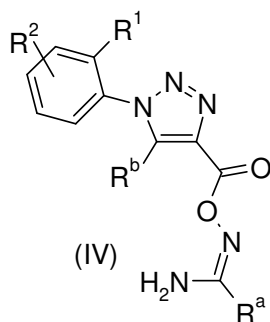
(II)

con compuestos de fórmula III



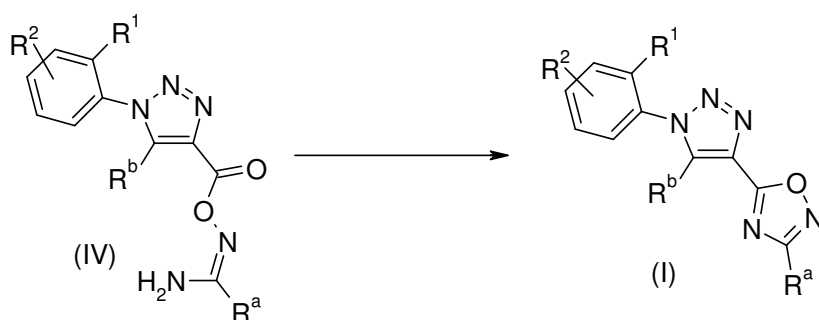
(III)

- 5 con un agente de acoplamiento en un solvente polar en presencia o ausencia de una base para obtener el compuesto de fórmula IV;



(IV)

(ii) y el paso de ciclación de los compuestos de fórmula IV en un solvente adecuado y una base adecuada en presencia o ausencia de radiación de microondas a temperatura elevada



(I)

- 10 En la realización 25, la invención proporciona el proceso según la realización 24, donde el agente de acoplamiento se elige entre EDC, HATU, TBTU.

En la realización 26, la invención proporciona el proceso según la realización 24, donde la base se elige entre piridina, TEA, DIEA, NMM.

- 15 En la realización 27, la invención proporciona el proceso según la realización 24, donde el solvente se elige entre un solvente polar, preferiblemente MeCN, THF, DMF, DMC.

Los compuestos preferidos de fórmula I y fórmulas relacionadas muestran una EC_{50} en GTP γ S para la unión al receptor de S1P $_1$ de menos de aproximadamente 5 μ M, preferiblemente menos de aproximadamente 1 μ M e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 μ M.

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

Los compuestos triazol oxadiazol según la fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente asequibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. 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.

A continuación, se ilustrará la presente invención mediante algunos ejemplos.

15 Los compuestos triazol oxadiazol según la fórmula I y fórmulas relacionadas pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante varias técnicas de síntesis, usando tanto protocolos químicos en fase de solución como en fase sólida o protocolos con fases en solución y sólida mezcladas.

Ejemplos

Los materiales de partida disponibles en el mercado utilizados en la siguiente descripción experimental se obtuvieron de Aldrich o Fluka, siempre que no se indique lo contrario.

20 1-Azido-2-fluorobenceno se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945.

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

Datos de HPLC:

25 Método A: columnas de HPLC: columna XbridgeTM C8; 50 mm \times 4,6 mm a un caudal de 2 ml/min; gradiente de 8 min desde TFA al 0,1 % en H₂O hasta TFA al 0,07 % en ACN.

Método B: columnas de HPLC: columna XbridgeTM C8, 50 mm \times 4,6 mm a un caudal de 1 ml/min; gradiente de 8 min de H₂O acetato de amonio (10 μ M, pH 9) – ACN desde 95:5 a 0:100.

Método C: columnas de HPLC: ATLANTIS C18; 75 \times 4,6 mm 5U a un caudal de 0,8 ml/min; A-HCOOH al 0,1 %, B-ACN.

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

Método E: columnas de HPLC: Phenomenex Luna 5 μ C18 (2), 100 \times 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]) hasta 5:95 % ([0,1% (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]).

35 Método F: columnas de HPLC: Waters Xterra MS 5 μ C18, 100 \times 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) hasta 5:95 % ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN).

40 Método G: columnas de HPLC: Waters Sunfire, 5 μ C18, 150 \times 4,6 mm a un caudal 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]) hasta 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN.

Método H: columnas de HPLC: Waters Xterra 5 μ C18 (2), 250 \times 4,6 mm a un caudal de 1 ml/min; gradiente de 30 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN) a MeCN.

Método I: columnas de HPLC: Waters Sunfire, 5 μ C18, 150 \times 4,6 mm a un caudal 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]) hasta 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN.

Detección UV (maxplot) para todos los métodos. Detección ELS opcional usando Polymer Labs ELS-1000.

5 **Datos del espectro de masas:**

Método A: CL/EM Waters ZMD (ESI);

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

Método C: detección de UV (HP o Waters DAD, 210-400 nm) y detección por EM (CL/EM cuadupolo sencillo Micromass ZQ, modos ESI o APCI positivo y negativo, voltaje del cono 25 V).

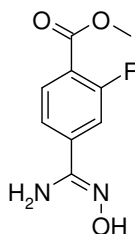
CG/EM: CG Agilent 6890N y EM Agilent 5973.

Datos de RMN ¹H: Bruker DPX-300MHz siempre que no se indique lo contrario.

15 Las purificaciones mediante HPLC preparativa se realizan con el sistema HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con columnas @PrepMS C18 10 μ m; 50 \times 300 mm, siempre que no se indique lo contrario. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O o ACN/H₂O/TFA (0,1 %).

La química de microondas se realiza en un reactor de microondas en modo simple Emrys™ Optimiser o Smith Creator™ de Personal Chemistry o Initiator™ Sixty de Biotage.

20 **Compuesto intermedio 1: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo**



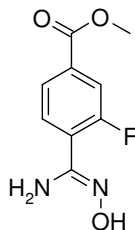
Etapa 1: 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo

Se resuspendió ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (1 g; 6,06 mmol) en MeOH (10 ml) y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (1,39 g; 7,27 mmol; 1,20 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (70 mg; 0,61 mmol; 0,10 eq.). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA.

Los solventes se concentraron y la mezcla resultante se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución de HCl 0,1 N (10 ml), solución de NaOH 0,1 N (10 ml) y salmuera (2 \times 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El sólido aislado se lavó con ciclohexano y una mezcla de ciclohexano/EtOAc (3:1), a continuación se secó obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,12-8,05 (m, 2H), 7,87 (dd, *J* = 1,32 Hz, *J* = 8,10 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). CG/EM tR 3,08 min: 179 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,83 min (pureza: 97 %).

Etapa 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo

A una solución de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo, obtenido en la etapa 1 (486,8 mg; 2,72 mmol) en EtOH abs. (6 ml) se añadió hidroxilamina (0,8 ml; 13,6 mmol; 5 eq.) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 74 °C durante toda la noche. Tras enfriar, precipitó un producto. El precipitado se filtró y se secó al vacío, obteniéndose el **compuesto intermedio 1** como un sólido blanquecino (267,10 mg; 46 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10,09 (s, 1H), 7,92 (t, *J* = 7,91 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 1,70 Hz, *J* = 8,10 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 1,51, *J* = 12,81, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). HPLC (método B), tR 2,99 min (pureza: 100 %).

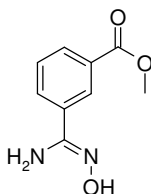
Compuesto intermedio 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-fluorobenzoato de metilo*Etapa 1: 4-ciano-3-fluorobenzoato de metilo*

5 Se resuspendió ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico (1 g; 6,06 mmol) en MeOH (10 ml) y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (1,39 g; 7,27 mmol; 1,20 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (70 mg; 0,61 mmol; 0,10 eq.). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA.

10 Los solventes se concentraron y la mezcla resultante se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución de HCl 0,1 N (10 ml), solución de NaOH 0,1 N (10 ml) y salmuera (2 × 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto del título se aisló como un sólido blanquecino (0,95 g; 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,16 (dd, J = 6,40 Hz, J = 7,91 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,50 Hz, J = 9,80 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 1,50 Hz, J = 7,91, 1H), 3,95 (s, 3H). CG/EM tR 3,10 min: 179 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,17 min (pureza: 87 %).

Etapa 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-fluorobenzoato de metilo

15 A una solución de 4-ciano-3-fluorobenzoato de metilo, obtenido en la etapa 1 (834,50 mg; 4,66 mmol) en EtOH abs. (10 ml) se añadió hidroxilamina (1,37 ml; 23,3 mmol; 5 eq.) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 74 °C durante toda la noche. Tras enfriar, los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en EtOAc (15 ml), se extrajo con salmuera (3 × 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El **compuesto intermedio 2** se aisló como un sólido de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 9,89 (s, 1H), 7,92 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,70 Hz, J = 8,10 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,51 Hz, J = 12,81 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). HPLC (método B), tR 2,90 min (pureza: 90 %).

Compuesto intermedio 3: 3-[amino(hidroxiimino)metil]benzoato de metilo*Etapa 1: metil-3-cianobenzoato*

25 Se resuspendió ácido 4-cianobenzoico (1 g; 6,80 mmol) en MeOH (10 ml) y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (1,56 g; 8,16 mmol; 1,20 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (83 mg; 0,68 mmol; 0,10 eq.). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA.

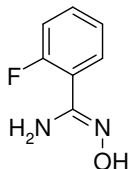
30 Los solventes se concentraron y la mezcla resultante se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución de HCl 0,1 N (10 ml), solución de NaOH 0,1 N (10 ml) y salmuera (2 × 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto del título se aisló como un sólido blanquecino (0,85 g; 77 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). CL/EM: 161,95 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,75 min (pureza: 98 %).

Etapa 2: 3-[amino(hidroxiimino)metil]benzoato de metilo

35 A una solución de 3-cianobenzoato de metilo, obtenido en la etapa 1 (0,84 g; 5,19 mmol) en EtOH abs. (10 ml) se añadió hidroxilamina (0,77 ml; 26 mmol; 5 eq.) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 74 °C durante toda la noche. Tras enfriar, los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en EtOAc (15 ml), se extrajo con salmuera (3 × 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El **compuesto intermedio 3** se aisló como un sólido de color blanco (0,84 g; 83 %) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 9,81 (s, 1H), 8,33

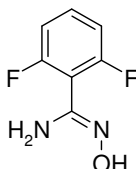
(s, 1H) 7,98 (t, $J = 6,59$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 7,72$ Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). HPLC (método B), tR 1,01 min (pureza: 96 %).

Compuesto intermedio 4: 2-fluoro-N-hidroxibencenocarboximidamida



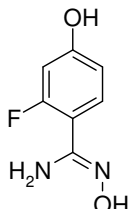
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **compuesto intermedio 3**, pero partiendo de 2-fluorobenzonitrilo (1 g; 8,26 mmol), y se aisló como un aceite incoloro (1,098 g; 86 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 9,67 (s, 1H); 7,57 – 7,43 (m, 2H); 7,29 – 7,22 (m, 2H); 5,84 (s, 2H). HPLC (método B), tR 2,17 min (pureza: 97 %).

Compuesto intermedio 5: 2,6-difluoro-N-hidroxibencenocarboximidamida



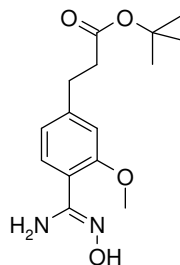
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **compuesto intermedio 3**, pero partiendo de 2,6-difluorobenzonitrilo (1,0 g; 7,19 mmol), y se aisló como un sólido blanquecino (1,036 g; 84 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 9,61 (s, 1H), 7,52 (tt, $J = 6,59$ Hz, $J = 8,48$ Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,00 (s, 2H). HPLC (método B), tR 2,09 min (pureza: 100 %).

15 **Compuesto intermedio 6: 2-fluoro-N,4-dihidroxibencenocarboximidamida**



- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **compuesto intermedio 3**, pero partiendo de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (500 mg; 3,65 mmol), y se aisló como un sólido blanquecino (534,40 mg; 86 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 10,11 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 8,67$ Hz, 1H), 6,65–6,57 (m, 2H), 5,67 (s, 2H). HPLC (método B), tR 1,10 min (pureza: 100 %).

Compuesto intermedio 7: 3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metoxifenil}propanoato de *terc*-butilo



*Etapas 1: 3-(4-ciano-3-metoxifenil)acrilato de *terc*-butilo*

Una mezcla de 4-bromo-2-metoxi benzonitrilo (10 g; 0,047 mol), *terc*-butilacrilato (27,6 ml; 0,188 mol) y trietilamina (19,6 ml; 0,141 mol) en acetonitrilo seco (100 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min seguido de la adición de acetato de paladio (1,05 g; 0,0047 mol) y trifenilfosfina (1,23 g; 0,0047 mol). La mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (60-120 mesh) y éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,50-7,56 (2H, m), 7,13-7,15 (1H, d), 7,05 (1H, s), 6,41-6,45 (1H, d), 3,95 (3H, s), 1,53 (9H, s).

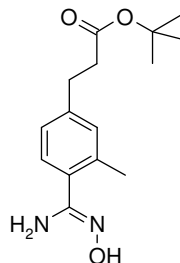
Etapa 2: 3-(4-ciano-3-metoxibencil)propanoato de terc-butilo

A una solución de 3-(4-ciano-3-metoxifenil)acrilato de *terc*-butilo obtenido en la etapa 1 (3,5 g) en acetato de etilo (150 ml) se añadió paladio en carbono (500 mg) y la mezcla se sometió a una presión de 4 kg de hidrógeno durante 12 h a TA. El catalizador se eliminó mediante filtración y los solventes se eliminaron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,5 g; 97 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,41-7,43 (1H, s), 6,80-6,83 (2H, m), 3,88 (3H, s), 2,89-2,93 (2H, t), 2,51-2,55 (2H, t), 1,34 (9H, s). CL/EM: 279,1 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR 2,40 min (pureza: 99,7 %).

Etapa 3: 3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metoxifenil}propanoato de terc-butilo

A una mezcla de bicarbonato sódico (1,92 g; 0,023 mol) en agua (15 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (1,6 g; 0,023 mol) se añadió 3-(4-ciano-3-metoxifenil)propanoato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 2 (6,0 g; 0,023 mol) en metanol (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo 65 °C durante 12 horas y se concentró al vacío. El residuo se arrastró con etanol (100 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (60-120 mesh) y cloroformo/metanol como eluyente. El sólido de color blanco obtenido se recristalizó adicionalmente a partir de éter de petróleo/acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 9,33 (1H, s), 7,25-7,27 (1H, d), 6,91 (1H, s), 6,77 (1H, d), 5,54 (2H, sa), 3,76-3,78 (3H, s), 2,77-2,79 (2H, t), 2,52-2,54 (2H, t), 1,36 (9H, s). CL/EM: 295,1 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 2,52 min (pureza: 93,5 %).

Compuesto intermedio 8: 3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metilfenil}propanoato de *terc*-butilo



Etapa 1: 3-(4-ciano-3-metilfenil)acrilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-bromo-2-metil benzonitrilo (5 g; 0,025 mol), *terc*-butilacrilato (15 ml; 0,102 mol) y trietilamina (10,6 ml; 0,076 mol) en acetonitrilo seco (50 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron acetato de paladio (0,286 g; 0,0012 mol) y trifenilfosfina (0,334 g; 0,0012 mol) a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo a 90 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120 mesh) y éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,3 g; 85 %). RMN ¹H (DMSO d₆, 400MHz) δ 7,84 (1H, s), 7,79-7,81 (1H, d), 7,69-7,71 (1H, d), 7,53-7,57 (1H, d), 6,67-6,71 (1H, d), 2,49 (3H, s), 1,49 (9H, s).

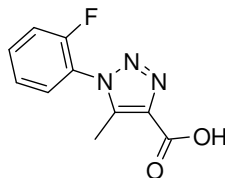
Etapa 2: 3-(4-ciano-3-metilfenil)propanoato de terc-butilo

A una solución de 3-(4-ciano-3-metilfenil)acrilato de *terc*-butilo obtenido en la etapa 1 (5,3 g) en acetato de etilo (50 ml) se añadió paladio en carbono (500 mg) y la mezcla se sometió a una presión de 3 kg de hidrógeno durante 3 h a TA. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,2 g; 98 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,51-7,53 (1H, d), 7,16 (1H, s), 7,10-7,12 (1H, d), 2,91-2,94 (2H, t), 2,53-2,57 (2H, t), 2,52 (3H, s), 1,42 (9H, s). CL/EM: 246,0 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR 3,23 min (pureza: 96,2 %).

Etapa 3: 3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metilfenil}propanoato de terc-butilo

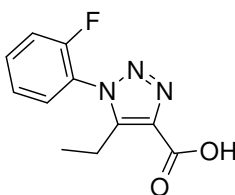
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **compuesto intermedio 3**, pero partiendo de 3-(4-ciano-3-metilfenil)propanoato de *tert*-butilo (0,20 g; 0,82 mmol), y se aisló como un sólido de color blanco (177,60 mg; 78 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 9,28 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,71 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,77 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,79 (t, J = 7,47 Hz, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). CL/EM: 278,90 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,62 min (pureza: 89 %).

Compuesto intermedio 9: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



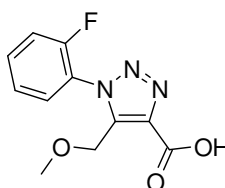
A una solución de 1-azido-2-fluorobenceno, preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (9,166 g; 66,85 mmol; 1,5 eq.), y acetoacetato de etilo (5,69 ml; 44,57 mmol; 1 eq.) en EtOH absoluto (60 ml) bajo atmósfera de N₂ a TA se añadió etóxido sódico (10,48 ml; 133,70 mmol; 3 eq.) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 5 días. Durante este tiempo de reacción, se añadió acetoacetato de etilo (2 × 2 ml; 2 × 13,37 mmol; 2 × 0,30 eq.) después de 3 días y 4 días. Tras enfriar hasta TA, se añadió una solución de NaOH 5 N (70 ml) a la mezcla. La reacción se agitó durante 1 h a TA. Se añadió agua (70 ml) y la mezcla se lavó con Et₂O (3 × 70 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró en DCM y se filtró, para obtener el **compuesto intermedio 9** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,22 (s, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,57 (t, J = 9,50 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,73 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H). CL/EM: 222,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,24 min (pureza: 98 %).

Compuesto intermedio 10: ácido 5-etil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



A una solución de 1-azido-2-fluorobenceno, preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (4,22 g; 30,78 mmol; 1 eq.), y 3-oxovalerato de etilo (4,83 ml; 33,85 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (75 ml) bajo atmósfera de argón se añadió etóxido sódico en porciones (4,19 g; 61,55 mmol; 2 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a TA, una hora a 65 °C y durante toda la noche a TA. Los solventes se evaporaron. Se añadieron EtOH (50 ml) y una solución de NaOH 5 N (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (75 ml) y se lavó con éter (2 × 50 ml). Tras enfriar a 0 °C, la capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 5 N, y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Tras la concentración se obtuvo un sólido que se trituró con ACN, se filtró y se secó. El **compuesto intermedio 10** se obtuvo como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,32 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,54 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 2,85 (c, J = 7,51, 2H), 1,04 (t, J = 7,50 Hz, 3H). CL/EM: 235,94 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,61 min (pureza: 96 %).

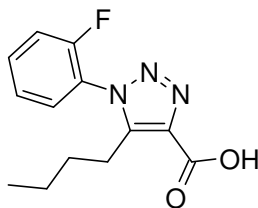
Compuesto intermedio 11: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.



A una solución de 1-azido-2-fluorobenceno, preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (500 mg; 3,65 mmol; 1 eq.), y 4-metoxiacetoacetato de metilo (0,520 ml; 4,01 mmol; 1,10 eq.) en EtOH absoluto (10 ml) bajo atmósfera de argón se añadió etóxido sódico en porciones (496,30 mg; 7,29 mmol; 2 eq.) y la mezcla se

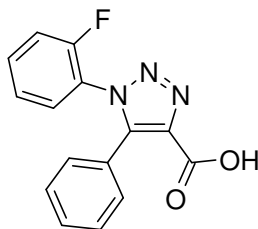
agitó durante 5 h a 70 °C, a continuación durante toda la noche a TA. Se añadió una solución 5 N de NaOH (3,65 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Una vez que no podía detectarse la estratificación de ésteres mediante CL/EM, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con éter (2 × 10 ml). Tras enfriar a 0 °C, la capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 5 N, y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Tras la concentración, se obtuvo un aceite que se trituró con ACN. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el **compuesto intermedio 11** como un sólido blanquecino (3,90 g; 54 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,60 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,62 (t, J = 9,23 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,11 (s, 3H). CL/EM: 251,95 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,20 min (pureza: 93 %).

Compuesto intermedio 12: ácido 5-butil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



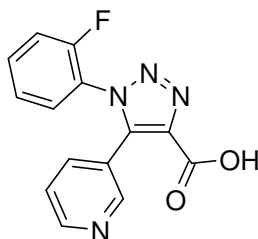
A una solución de 1-azido-2-fluorobenceno, preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (548,47 mg; 4 mmol; 1 eq.), y 3-oxoheptanoato de metilo (0,635 mg; 4,01 mmol; 1,10 eq.) en EtOH absoluto (10 ml) bajo atmósfera de argón se añadió etóxido sódico en porciones (496,3 mg; 7,29 mmol; 2 eq.) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h, a continuación durante toda la noche a TA. Se añadió una solución de NaOH 5 N (3,65 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Una vez completada la saponificación, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con éter (2 × 10 ml). Tras enfriar a 0 °C, la capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 5 N y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Tras la concentración, se aisló el **compuesto intermedio 12** como un aceite (700 mg; 73 %) y se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ 9,18 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,50-7,32 (m, 3H), 2,93 (t, J = 7,91 Hz, 2H), 1,53-1,17 (m, 4H), 0,78 (t, J = 7,21 Hz, 3H). CL/EM: 263,96 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,34 min (pureza: 72 %).

Compuesto intermedio 13: ácido 5-fenil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

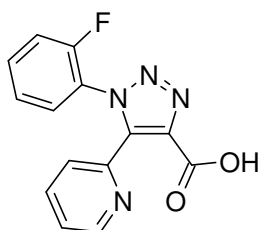


Se disolvió etóxido sódico (1,99 g; 29,17 mmol; 2 eq.) en EtOH (50 ml) y la solución resultante se colocó bajo atmósfera de N₂. Se disolvió 1-azido-2-fluorobenceno, preparado según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (2 g; 14,59 mmol; 1 eq.) en EtOH (15 ml) y se añadió benzoilacetato de etilo (3,08 g; 16,04 mmol; 1,10 eq.). Esta solución se añadió en porciones a la solución de etóxido sódico a TA. La mezcla se agitó durante 5 h a 70 °C y durante toda la noche a TA. Se añadió una solución 5 N de NaOH (14,6 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con éter (2 × 30 ml). Tras enfriar a 0 °C, la capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 5 N, y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Los solventes se evaporaron y el residuo se trituró en ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el **compuesto intermedio 13** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,21 (s, 1H), 7,77 (dt, J = 1,63 Hz, J = 7,72 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 7H). CL/EM: 283,87 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,16 min (pureza: 92 %).

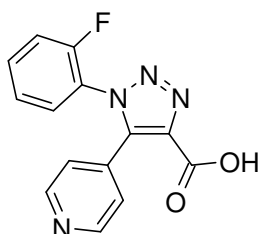
35

Compuesto intermedio 14: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-piridin-3-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

5 A una solución de nicotinoilacetato de metilo (1,29 g; 7,22 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (15 ml) se añadió 1-azido-2-fluorobenceno, preparado según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (0,90 g; 6,56 mmol; 1 eq.), seguido de etóxido sódico (0,89 g; 13,13 mmol; 2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4,5 h y se agitó durante toda la noche a TA. Se añadió una solución de NaOH 5 N (6,6 ml) junto con EtOH (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Una vez completada la saponificación, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con éter (2 × 30 ml). Tras enfriar a 0 °C, la capa acuosa se ajustó a pH = 6 con una solución de HCl 5 N, y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Los solventes se evaporaron y el residuo se trituró con ACN, se filtró y se secó para obtener el **compuesto intermedio 14** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,39 (s, 1H), 8,62 (dd, *J* = 4,88 Hz, *J* = 1,52 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,59 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H). CL/EM: 284,85 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,69 min (pureza: 100 %).

Compuesto intermedio 15: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-piridin-2-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

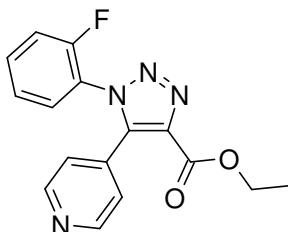
15 A una solución de picolinoilacetato de metilo (0,77 g; 4,01 mmol; 1,10 eq.) y 1-azido-2-fluorobenceno, preparado según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (0,50 g; 3,65 mmol; 1 eq.), en EtOH (25 ml) bajo atmósfera de argón se añadió etóxido sódico (0,50 g; 7,29 mmol; 2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4,5 h y se agitó durante 3 días a TA. Se añadió una solución 5 N de NaOH (3,65 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Una vez completada la saponificación, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con éter (2 × 20 ml). Tras enfriar a 0 °C, la capa acuosa se ajustó a pH = 4 con HCl (5 N), y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Los solventes se evaporaron y el producto se secó para obtener el **compuesto intermedio 15** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,45 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 7,96 (dt, *J* = 7,96 Hz, *J* = 1,71 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 3H). CL/EM: 284,74 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,30 min (pureza: 100 %).

Compuesto intermedio 16: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

30 A una solución de isonicotinilacetato de etilo (0,77 g; 4,01 mmol; 1,10 eq.) y 1-azido-2-fluorobenceno, preparado según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (0,50 g; 3,65 mmol; 1 eq.), en EtOH (25 ml) bajo atmósfera de argón se añadió etóxido sódico (0,50 g; 7,29 mmol; 2 eq.). La mezcla de reacción se calentó durante 5 h a 74 °C y se agitó durante toda la noche a TA. Se añadió una solución 5 N de NaOH (3,65 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a TA. Una vez completada la saponificación, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con

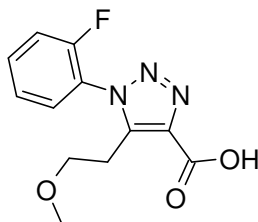
éter (2 × 20 ml). Tras enfriar a 0 °C, la capa acuosa se ajustó a pH = 3,5 con una solución 5 N de HCl, y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). En la fase orgánica se formó un precipitado que se filtró y trituró con ACN para obtener el **compuesto intermedio 16** (797,10 mg; 77 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,43 (s, 1H), 8,64 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 7,81 (t, J = 7,55 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H). CL/EM: 284,90 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,52 min (pureza: 100 %).

Compuesto intermedio 17: 1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo



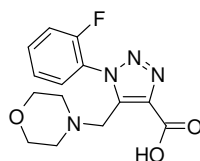
A una solución de 1-azido-2-fluorobenceno, preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (25 g; 182,33 mmol; 1 eq.) e isonicotinoilacetato de etilo (38,04 g; 196,91 mmol; 1,08 eq.) en EtOH abs. (250 ml) bajo atmósfera de argón se añadió etilato sódico (24,81 g; 364,65 mmol; 2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 21 h. Se añadió MTBE (250 ml) y la suspensión se filtró. La torta resultante se lavó con MTBE (2 × 100 ml) para obtener un sólido de color naranja pálido que se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y una solución de NaOH 0,1 N (400 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH 1 N, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para obtener el **compuesto intermedio 17** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,63-8,61 (m, 2H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,69-7,59 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 4H), 4,25 (c, J=7,1Hz, 2H), 1,16 (t, J=7,1Hz, 3H). CL/EM: 313,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,98 min (pureza: 99,7 %).

Compuesto intermedio 18: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



A una solución de 1-azido-2-fluorobenceno, preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (500 mg; 3,65 mmol; 1 eq.) y 5-metoxi-3-oxovalerato de metilo (642,46 mg; 4,01 mmol; 1,10 eq.) en EtOH absoluto (10 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió etóxido sódico en porciones (496,3 mg; 7,29 mmol; 2 eq.) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas, a continuación durante toda la noche a TA. Se añadió una solución acuosa de NaOH 5 N (3,65 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Una vez completada la saponificación, la mezcla se diluyó con agua y se lavó con éter (2 × 15 ml). Tras enfriar a 0 °C, la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl 5 N, y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Tras la concentración se obtuvo un aceite oscuro que se trituró en ACN, se mantuvo a 4 °C durante 3 horas y se filtró para obtener el **compuesto intermedio 18** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,38 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 3,45 (t, J=6Hz, 2H), 3,11 (t, J=6Hz, 2H), 3,04 (s, 3H). CL/EM: 266,2 (M+H)⁺; 264,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 2,51 min (pureza: 93,7 %).

Compuesto intermedio 19: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



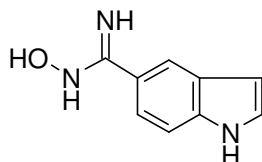
Etapas 1: 1-(2-fluorofenil)-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

Una solución de 1-azido-2-fluorobenceno, preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (500 mg; 3,65 mmol; 1 eq.) y 4-cloroacetoacetato de metilo (823 mg; 5,47 mmol; 1,5 eq.) en morfolina (10 ml) se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con 3 porciones de HCl 1 N. Las fases acuosas combinadas se alcalinizaron con NaOH 5 N y se extrajeron con EtOAc (3 × 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron obteniéndose el producto del título como un aceite de color rojo oscuro. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (método A), tR 1,81 min (pureza: 82,5 %).

Etapa 2: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

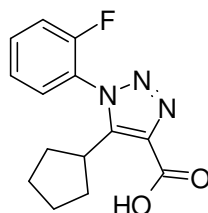
Se disolvió 1-(2-fluorofenil)-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 1 como se describe anteriormente (677 mg; 2,11 mmol, 1 eq.), se disolvió en MeOH (6 ml) y THF (6 ml). Se añadió hidróxido sódico (2,11 ml; 5 M; 10,57 mmol; 5 eq.) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió hidróxido sódico (2,11 ml; 5 M; 10,57 mmol; 5 eq.) y la mezcla se agitó adicionalmente a TA. Tras 48 horas, la reacción se había completado. Se añadió una solución de HCl (4,22 ml; 5 M; 21,14 mmol; 10 eq.) y los solventes se evaporaron. El sólido resultante se purificó mediante precipitación en ACN obteniéndose el **compuesto intermedio 19** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,85-7,72 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 4,22 (sa, 2H), 3,48 (sa, 4H), 2,60 (sa, 4H). CL/EM: 263,2 (M+H)⁺; 261,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 1,14 min (pureza: 100 %).

Compuesto intermedio 20: N'-hidroxi-1H-indol-5-carboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **compuesto intermedio 3**, pero partiendo de 5-cianoindol (2 g; 14,07 mmol; 1 eq.) y se aisló como un sólido de color marrón (2,4 g; 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 11,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,59 Hz, *J* = 8,45 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 5,69 (s, 2H). CL/EM: 176,1 (M+H)⁺; 174,1 (M-H)⁻ (pureza: 98,9 %).

Compuesto intermedio 21: ácido 5-ciclopentil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Etapa 1: 5-ciclopentil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

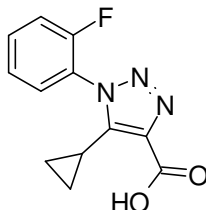
Se disolvió DBU (2,99 ml; 20,06 mmol; 1,10 eq.) en DMF (25 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió a la mezcla éster etílico de 3-ciclopentil-3-oxo-propiónico (Pharmacore, 3,695 g; 20,06 mmol; 1,10 eq.) y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió una solución de 1-azido-2-fluorobenceno, preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945, (2,5 g; 18,23 mmol; 1 eq.) en DMF (5 ml) gota a gota a la solución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción enfriada y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método B): 304,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 5-ciclopentil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Se disolvió 5-ciclopentil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1 como se describe anteriormente, en EtOH y se añadió NaOH (18 ml; 5 M; 91,16 mmol; 5 eq.), la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la fase acuosa se lavó con Et₂O (2 × 50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 5 N y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de

color marrón. Este se resuspendió en éter de petróleo y la suspensión se soncó durante algunos minutos, a continuación se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó al vacío obteniéndose el **compuesto intermedio 21** como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,23 (sa, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,67-7,49 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,01-1,42 (m, 8H). CL/EM (método B): 276,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,92 min (pureza: 98,2 %).

Compuesto intermedio 22: ácido 5-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



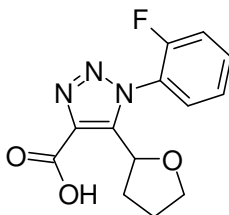
Etapa 1: 5-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvió DBU (2,99 ml; 20,06 mmol; 1,10 eq.) en DMF (37,5 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió éster etílico de 3-ciclopropil-3-oxo-propiónico (Betapharma, 3,132 g; 20,06 mmol; 1,10 eq.) a la mezcla y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió una solución de 1-azido-2-fluorobenceno preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945, (2,5 g; 18,23 mmol; 1 eq.) en DMF (5 ml) gota a gota a la solución a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción enfriada y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método B): 276,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 5-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Se disolvió 5-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1 como se describe anteriormente, en EtOH y se añadió NaOH (18 ml; 5 M; 91,16 mmol; 5 eq.), la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la fase acuosa se lavó con Et₂O (2 × 50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 5 N y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el **compuesto intermedio 22** como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,19 (sa, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 0,91-0,71 (m, 4H). CL/EM (método B): 248,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,78 min (pureza: 93,6 %).

Compuesto intermedio 23: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Etapa 1: 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

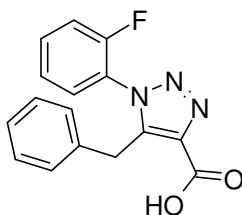
Se disolvió carbonato de potasio (2,419 g; 17,50 mmol; 2 eq.) en DMSO (18 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se disolvió 1-azido-2-fluorobenceno, preparado según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (1,2 g; 8,75 mmol; 1 eq.) en 10 ml de DMSO y se añadió 3-(tetrahidrofuran-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (Pharmacore; 1,793 mg; 9,63 mmol; 1,10 eq.). Esta solución se añadió gota a gota a la solución de carbonato de potasio a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (método A), tR 4,14 min (pureza: 86,6 %).

Etapa 2: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Se disolvió 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1 como se describe anteriormente, en EtOH (150 ml) y se añadió NaOH (8,75 ml; 5 M; 43,76 mmol; 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con éter dietílico (2 × 40 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 5 N y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml).

5 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el **compuesto intermedio 23** como un aceite de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,21 (sa, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 2H), 5,56-5,51 (t, J= 7,10 Hz, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 1,91-1,62 (m, 3H). HPLC (método A), tR 3,10 min (pureza: 93,1 %).

Compuesto intermedio 24: ácido 5-bencil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



10

Etapa 1: 5-bencil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

Se disolvió DBU (1,33 ml; 8,90 mmol; 1,10 eq.) en DMF (17 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió éster metílico del ácido 3-oxo-4-fenil-butírico (Chemcollect, 1,711 g; 8,90 mmol; 1,10 eq.) a la mezcla y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió una solución de 1-azido-2-fluorobenceno preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945, (1,11 g; 8,10 mmol; 1 eq.) en DMF (2 ml) gota a gota a la solución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción enfriada y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método B): 312,1 (M+H)⁺.

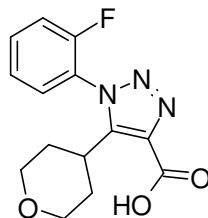
15

Etapa 2: ácido 5-bencil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Se disolvió 5-bencil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 1 como se describe anteriormente, en EtOH y se añadió NaOH (8,10 ml; 5 M; 40,48 mmol; 5 eq.), la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) y la fase acuosa se lavó con Et₂O (2 × 30 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 5 N y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. Se recogió en éter de petróleo y se sonicó. La suspensión se filtró para obtener el **compuesto intermedio 24** como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,43 (sa, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,83-6,72 (m, 2H), 4,38 (s, 2H). CL/EM (método B): 298,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,60 min (pureza: 92,7 %).

25

Compuesto intermedio 25: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Etapa 1: 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvió DBU (1,32 ml; 8,82 mmol; 1,10 eq.) en DMF (16,5 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió éster etílico de 3-oxo-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (Pharmacore; 1,767 g; 8,82 mmol; 1,10 eq.) a la mezcla y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió una solución de 1-azido-2-fluorobenceno, preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945, (1,1 g; 8,02 mmol; 1 eq.) en DMF (15 ml) gota a gota a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. Se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 N salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un

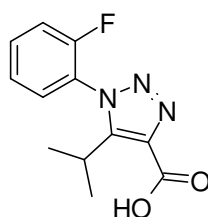
35

aceite de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método B): 320,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

5 Se disolvió 1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1 como se describe anteriormente, en EtOH y se añadió NaOH (8 ml; 5 M; 40,11 mmol; 5 eq.) a la solución. Esta se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla y se lavó con Et₂O (2 × 30 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 5 N y se extrajo con EtOAc (3 × 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón. Se recogió en éter de petróleo y se sonicó obteniéndose el **compuesto intermedio 25** como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,38 (sa, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 2H). CL/EM (método B): 292,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,66 min (pureza: 99,1 %).

Compuesto intermedio 26: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



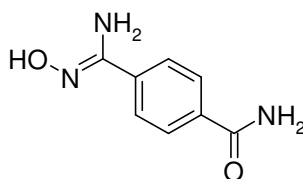
15 *Etapa 1: 1-(2-fluorofenil)-5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo*

Se disolvió DBU (3,6 ml; 24,07 mmol; 1,10 eq.) en DMF (45 ml) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió isobutirilacetato de etilo (Aldrich; 3,807 g; 24,07 mmol; 1,10 eq.) a la mezcla y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió una solución de 1-azido-2-fluorobenceno preparada según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945, (3 g; 21,858 mmol; 1 eq.) en DMF (10 ml) gota a gota a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 horas. Se añadió agua (80 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 N salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método B): 278,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 1-(2-fluorofenil)-5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

25 Se disolvió 1-(2-fluorofenil)-5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1 como se describe anteriormente, en EtOH y se añadió NaOH (22 ml; 5 M; 109,40 mmol; 5 eq.) a la solución. Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla y se lavó con Et₂O (2 × 100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 5 N y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón. Se recogió en éter de petróleo y se sonicó obteniéndose el **compuesto intermedio 26** como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,25 (sa, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 1H), 1,25-1,23 (d, J=7,05 Hz, 6H). CL/EM (método B): 250,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,48 min (pureza: 97,0 %).

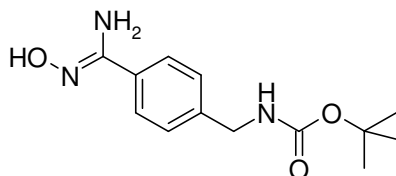
Compuesto intermedio 27: 4-[amino(hidroxiimino)metil]benzamida



35 A una solución de 4-cianobenzamida (512 mg; 3,93 mmol) en EtOH abs. (3 ml) se añadió hidroxilamina (0,8 ml; 12 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. El **compuesto**

intermedio 27 se aisló como un sólido de color amarillo (513 mg; 79 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,81 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,89 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,77 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,40 (1H, s), 5,91 (2H, s).

Compuesto intermedio 28: {4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}carbamato de terc-butilo



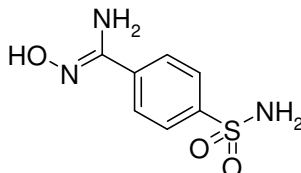
5 **Etapa 1: 4-cianobencilcarbamato de terc-butilo**

A una solución de clorhidrato de 4-cianobencilamina (1,05 g; 6,25 mmol) en agua (10 ml) se añadió hidróxido sódico (0,75 g; 18,75 mmol) y di-*terc*-butildicarbonato (1,49 g; 6,87 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. El sólido se recogió mediante filtración y se secó en un horno al vacío a 40 °C durante 48 horas. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (1,35 g; 80 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,62 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,39 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,97 (1H, s), 4,37 (2H, d, *J* = 6,2 Hz), 1,46 (9H, s).

15 **Etapa 2: {4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}carbamato de terc-butilo**

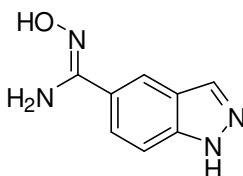
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 27**, pero partiendo de 4-cianobencilcarbamato de terc-butilo (1,87 g; 8,06 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 28** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,59 (1H, s), 7,64 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,42 (1H, t, *J* = 6,2 Hz), 7,25 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,79 (2H, s), 4,16 (2H, d, *J* = 6,2 Hz), 1,43 (9H, s).

20 **Compuesto intermedio 29: 4-(aminosulfonil)-N'-hidroxibencenocarboximidamida**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 27**, pero partiendo de 4-cianobencenosulfonamida (717 mg; 3,94 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 29** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,90 (1H, s), 7,89-7,81 (4H, m), 7,41 (2H, s), 5,97 (2H, s).

Compuesto intermedio 30: N'-hidroxi-1H-indazol-5-carboximidamida



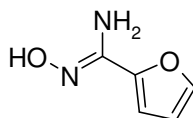
25 **Etapa 1: 1H-indazol-5-carbonitrilo**

Se disolvieron 1H-5-bromoindazol (400 mg; 2,02 mmol), Pd₂(dba)₃ (79 mg; 0,09 mmol), S-Phos (89 mg; 0,2 mmol), Zn(CN)₂ (300 mg; 2,5 mmol) en DMF/H₂O (10 ml, 99:1 v/v) en un vial de microondas. La solución se degaseó con N₂ durante 10 min antes de ser protegido y calentado en el reactor de microondas durante 30 min a 150 °C. Una vez completada, la reacción se diluyó con NaOH 1 N (40 ml) y EtOAc (100 ml). La capa de EtOAc se eliminó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, 20 g; 5-40 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (251 mg, 86 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,46 (1H, sa), 8,20 (2H, d, *J* = 8,34 Hz), 7,61 (2H, s).

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

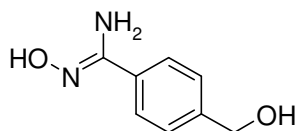
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 27**, pero partiendo de 1H-indazol-5-carbonitrilo (302 mg; 2,09 mmol), obtenido en la etapa 1, para obtener el **compuesto intermedio 30** como un sólido de color marrón pálido. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13,15 (1H, s), 9,57 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,84 (2H, s). CL/EM (método C): 177 (M + H)⁺. HPLC (método H), tR = 3,24 min (pureza 90,6 %).

Compuesto intermedio 31: N'-hidroxifuran-2-carboximidamida



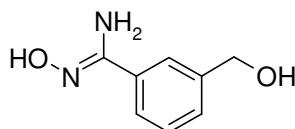
10 A una solución de 2-furonitrilo (Avocado; 366 mg; 3,94 mmol) en EtOH abs. (7 ml) se añadió hidroxilamina (5 ml; 20 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 78 °C durante 18 horas. Se añadió salmuera (30 ml) y el EtOH se eliminó al vacío. El material sólido formado se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el **compuesto intermedio 31** como un sólido incoloro (413 mg, 83 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,24 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz), 4,97 (2H, s).

Compuesto intermedio 32: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)benzenocarboximidamida



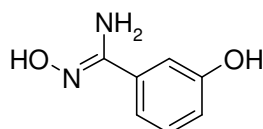
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 27**, pero partiendo de 4-(hidroximetil)benzonitrilo (1,03 g; 7,74 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 32** como un sólido de color blanco (1,15 g; 89 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,58 (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 33: N'-hidroxi-3-(hidroximetil)benzenocarboximidamida

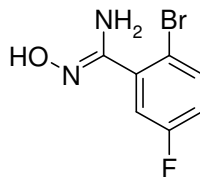


20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 27**, pero partiendo de 3-(hidroximetil)benzonitrilo (8,43 g; 63,38 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 33** como un sólido de color blanco (9,15 g; 86 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,63 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,58-7,54 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 4,7 Hz), 5,82 (2H, s), 5,27 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,54 (2H, d, J = 5,7 Hz).

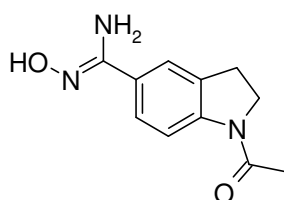
Compuesto intermedio 34: N',3-dihidroxibenzenocarboximidamida



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 27**, pero partiendo de 3-hidroxibenzonitrilo (1,51 g; 12,68 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 34** 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 35: 2-bromo-5-fluoro-N'-hidroxibenzenocarboximidamida

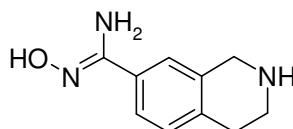
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 31**, pero partiendo de 2-bromo-5-fluorobenzonitrilo (1,03 g; 5,15 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 35** como un sólido de color blanco (1,05 g; 88 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,57 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,4, 5,3 Hz), 7,34-7,22 (2H, m), 5,89 (2H, s).

Compuesto intermedio 36: 1-acetil-N'-hidroxiindolin-5-carboximidamida*Etapa 1: 1-acetiloindolin-5-carbonitrilo*

10 Una solución de 1-(5-aminoindolin-1-il)etanona (Aldrich; 865 mg; 4,91 mmol) en HCl (2,1 M, 2,95 ml) se trató con nitrato sódico (358 mg; 5,18 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La solución se neutralizó con carbonato sódico (3,12 g; 29,43 mmol) y la mezcla resultante se añadió a una suspensión de cianuro sódico (519 mg; 10,6 mmol) y cianuro de cobre (467 mg; 5,21 mmol) en agua (4 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se calentó a 50 °C, se agitó durante 30 minutos, se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido recogido se recrystalizó a partir de acetonitrilo acuoso para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,72-7,62 (2H, m), 4,23-4,11 (2H, m), 2,54 (3H, t, J = 2,1 Hz), 2,23 (3H, s).

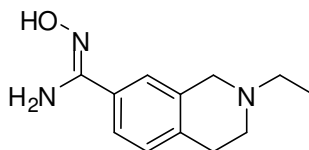
Etapa 2: 1-acetil-N'-hidroxiindolin-5-carboximidamida

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 27**, pero partiendo de 1-acetiloindolin-5-carbonitrilo, obtenido en la etapa 1 (339 mg; 1,82 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 36** como un sólido de color marrón. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,50 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,73 (2H, s), 4,15 (2H, c, J = 9,6 Hz), 3,19 (2H, c, J = 8,6 Hz), 2,20 (3H, s). CL/EM (método C): 220 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 10,34 min (pureza: 89,4 %).

Compuesto intermedio 37: N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboximidamida

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 27**, pero partiendo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo (1,01 g; 6,39 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 37** 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 = 8,0 Hz), 7,34 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,72 (2H, s), 3,86 (2H, s), 2,96 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,70 (2H, t, J = 5,8 Hz). CL/EM (método C): 192 (M + H)⁺. HPLC (método H), tR 9,30 min (pureza: 88,3 %).

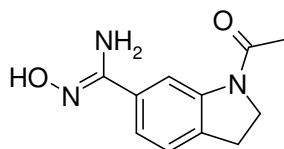
30

Compuesto intermedio 38: 2-etil-N'-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboximidamida*Etapa 1: 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo*

5 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo (ABCR; 500 mg; 3,16 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se añadió acetaldehído (0,51 ml; 8,91 mmol) y ácido acético (5 µl) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro sódico (218 mg; 3,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas y se diluyó con DCM (100 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 10 25+M de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,62 (2H, s), 2,99-2,90 (2H, m), 2,77-2,70 (2H, m), 2,66-2,54 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz).

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

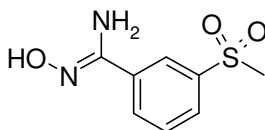
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 27**, pero partiendo de 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitrilo (351 mg; 1,87 mmol), obtenido en la etapa 1, para obtener el **compuesto intermedio 38** como un aceite de color marrón (309 mg; 75 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,52 (1H, s), 7,49-7,39 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,13-7,06 (1H, m), 5,73 (2H, s), 3,56 (2H, s), 2,86-2,75 (2H, m), 2,73-2,60 (2H, m), 2,56-2,49 (2H, m), 1,16-1,07 (3H, m).

Compuesto intermedio 39: 1-acetil-N'-hidroxiindolin-6-carboximidamida*20 Etapa 1: 1-acetoilindolin-6-carbonitrilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para 1-acetoilindolin-5-carbonitrilo pero partiendo de 1-(5-aminoindolin-1-il)etanona (Aldrich, 844 mg; 4,79 mmol), para obtener 1-acetoilindolin-6-carbonitrilo como un sólido de color naranja. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,31 (1H, s), 7,52-7,45 (2H, m), 4,18 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,32-3,23 (2H, m), 2,23 (3H, s).

25 Etapa 2: 1-acetil-N'-hidroxiindolin-6-carboximidamida

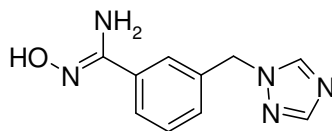
30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **compuesto intermedio 36**, pero partiendo de 1-acetoilindolin-6-carbonitrilo, obtenido en la etapa 1 (285 mg; 1,53 mmol), para obtener el **compuesto intermedio 39** como un sólido de color marrón. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,58 (1H, s), 8,43 (1H, s), 7,32-7,21 (2H, m), 5,70 (2H, s), 4,14 (2H, c, J = 8,4 Hz), 3,17 (2H, t, J = 8,8 Hz), 2,20 (3H, d, J = 5,4 Hz). CL/EM (método C): 220 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 10,67 min (pureza: 63,2 %).

Compuesto intermedio 40: N'-hidroxi-3-(metilsulfonyl)benzenocarboximidamida

A una solución de 3-(metilsulfonyl)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

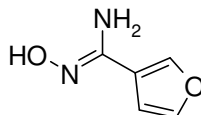
sólido formado se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el **compuesto intermedio 40** como un sólido de color blanco (2,67 g; 83 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,91 (1H, s), 8,25 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 8,04 (1H, dt, *J* = 7,9, 1,4 Hz), 7,96-7,93 (1H, m), 7,70 (1H, t, *J* = 7,9 Hz), 6,06 (2H, s), 3,27 (3H, s). CL/EM (método C): 215 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 1,80 min (pureza: 99,2 %).

5 **Compuesto intermedio 41: N'-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzenocarboximidamida**



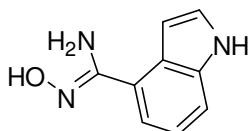
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 31**, pero partiendo de 3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzonitrilo (Maybridge; 488 mg; 2,65 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 41** como un sólido de color blanco (470 mg; 82 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,68 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,67-7,58 (2H, m), 7,40 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,31 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,83 (2H, sa), 5,47 (2H, s). CL/EM (método C): 218 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 1,77 min (pureza: 97,4 %).

Compuesto intermedio 42: N'-hidroxifuran-3-carboximidamida



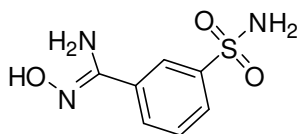
15 A una solución de furan-3-carbonitrilo (Lancaster; 390 mg; 4,2 mmol) en EtOH abs. (5,6 ml) se añadió hidroxilamina (1,4 ml; 21 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 78 °C durante 18 horas. Se añadió salmuera (25 ml) y la mezcla se vertió en una placa de cristalización y se dejó que se evaporase el solvente. El residuo se lavó con cantidades abundantes de EtOAc que se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El **compuesto intermedio 42** se aisló como un sólido de color blanco (380 mg; 72 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,41 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,66 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 6,65 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 5,70 (2H, sa).

20 **Compuesto intermedio 43: N'-hidroxi-1H-indol-4-carboximidamida**



25 A una solución de 1H-indol-4-carbonitrilo (1,2 g; 8,4 mmol) en EtOH abs. (11,2 ml) se añadió hidroxilamina (2,8 ml; 42 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 que se filtró a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El **compuesto intermedio 43** se aisló como un sólido de color blanco (1,41 g; 96 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11,17 (1H, s), 9,57 (1H, s), 7,44 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,38-7,35 (1H, m), 7,28 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,14-7,09 (1H, m), 6,86 (1H, t, *J* = 2,4 Hz), 5,69 (2H, sa). CL/EM (método C): 176 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 1,82 min (pureza: 99,6 %).

Compuesto intermedio 44: 3-(aminosulfonil)-N'-hidroxibenzenocarboximidamida



30

Etapa 1: 3-cianobenzenosulfonamida

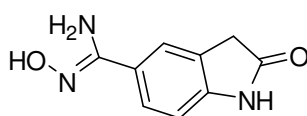
A una solución de amoníaco en dioxano (0,5 M en dioxano; 50 ml; 25 mmol) se añadió una solución de cloruro de 3-ciaobenbeno-1-sulfonilo (ABCR; 605 mg; 3 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante

30 min. El solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (450 mg; 82 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,25 (1H, t, *J* = 1,7 Hz), 8,18-8,12 (2H, m), 7,85 (1H, t, *J* = 7,9 Hz), 7,63 (2H, sa). CL/EM (método C): 181 (M+H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,42 min (pureza: 99,3 %).

Etapa 2: 3-(aminosulfonil)-N'-hidroxibenzenocarboximidamida

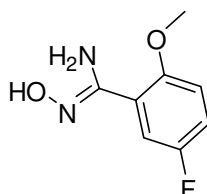
- 5 A una solución de 3-cianobencenosulfonamida (420 mg; 2,3 mmol) en EtOH abs. (3 ml) se añadió hidroxilamina (0,8 ml; 12 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 78 °C durante 18 horas. La mezcla se vertió en una placa de cristalización y se dejó que se evaporase el solvente. El residuo se lavó 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. El **compuesto intermedio 44** se aisló como un sólido blanquecino (357 mg; 72 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,84 (1H, s), 8,20 (1H, t, *J* = 1,8 Hz), 7,91-7,81 (2H, m), 7,61 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,40 (2H, sa), 5,96 (2H, sa). CL/EM (método C): 216 (M + H)⁺.

Compuesto intermedio 45: N'-hidroxi-2-oxoindolin-5-carboximidamida



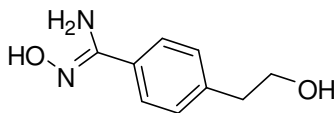
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 31**, pero partiendo de 5-cianooxindol (Combi-Blocks; 838 mg; 5,3 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 45** como un sólido blanquecino (898 mg; 89 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10,48 (1H, sa), 9,46 (1H, s), 7,57-7,49 (2H, m), 6,82 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,71 (2H, sa), 3,52 (2H, s).

Compuesto intermedio 46: 5-fluoro-N'-hidroxi-2-metoxibenzenocarboximidamida



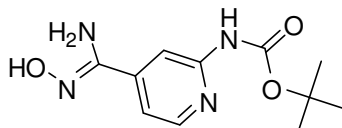
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 31**, pero partiendo de 5-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (801 mg; 5,3 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 46** como un sólido de color blanco (906 mg; 93 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,56 (1H, s), 7,27-7,19 (2H, m), 7,14-7,09 (1H, m), 5,71 (2H, sa), 3,83 (3H, s). CL/EM (método C): 185 (M+H)⁺. HPLC (método H), t_R 10,19 min (pureza: 99,7 %).

Compuesto intermedio 47: N'-hidroxi-4-(2-hidroxietil)benzenocarboximidamida



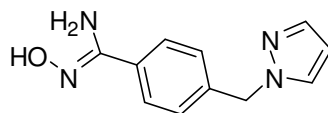
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 31**, pero partiendo de 4-(2-hidroxietil)benzonitrilo (Maybridge; 1,15 g; 7,8 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 47** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,56 (1H, s), 7,60 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,24 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,76 (2H, s), 4,67 (1H, t, *J* = 5,2 Hz), 3,67-3,61 (2H, m), 2,76 (2H, t, *J* = 7,0 Hz). CL/EM (método C): 181 (M+H)⁺. HPLC (método H), t_R 7,41 min (pureza: 98,3 %).

Compuesto intermedio 48: {4-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}carbamato de *terc*-butilo



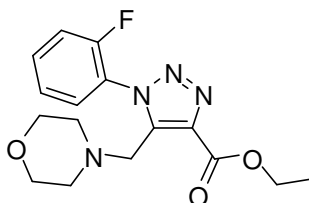
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **compuesto intermedio 31**, pero partiendo de 4-cianopiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (Lancaster; 2,19 g; 10 mmol) para obtener el **compuesto intermedio 48** como un sólido blanquecino (2,46 g; 98 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10,00 (1H, s), 9,76 (1H, s), 8,27 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,15 (1H, s), 7,29 (1H, dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz), 5,91 (2H, sa), 1,51 (9H, s).

5 **Compuesto intermedio 49: N'-hidroxi-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)benzenocarboximidamida**



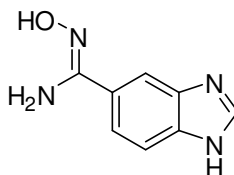
10 A una solución de 4-((1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo (Maybridge; 1 g; 5,5 mmol) en EtOH abs. (7 ml) se añadió hidroxilamina (1,8 ml; 27 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 78 °C durante 18 horas. Se añadió salmuera (10 ml) y el EtOH se eliminó al vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 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 49** 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 (método C): 217 (M+H)⁺. HPLC (método H), t_R 10,63 min (pureza: 92,0 %).

15 **Compuesto intermedio 50: 1-(2-fluorofenil)-5-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo**



20 A una solución de 4-cloroacetoacetato de etilo (0,93 ml; 6,90 mmol) en morfolina (10 ml) se añadió 1-azido-2-fluorobenceno, preparado según Platz, M. S. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5938-5945 (630 mg; 4,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 65 horas. La mezcla se enfrió y se añadió EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 20 ml) antes de la acidificación a pH 3 con HCl y el producto se extrajo en agua (3 × 20 ml). La fase acuosa se basificó a continuación con NaOH a pH 9 y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). 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 50** como un aceite de color marrón. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,59-7,48 (2H, m), 7,34-7,28 (2H, m), 4,48 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 3,95 (2H, s), 3,34-3,30 (4H, m), 2,26 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 1,46 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

25 **Compuesto intermedio 51: N'-hidroxi-1H-benzimidazol-5-carboximidamida**



Etapla 1: 1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

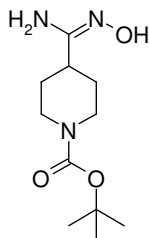
30 Se disolvió 3,4-diaminobenzonitrilo (1,0 g; 7,5 mmol) en ácido fórmico (3 ml) y se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió, se neutralizó con hidróxido sódico al 10 % y el precipitado resultante se aisló mediante filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (890 mg; 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,50 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,79 (1 H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,62 (1 H, dd, *J* = 8,3, 1,54 Hz). CL/EM (método C): 144 (M+H)⁺. HPLC (método F), t_R 2,14 min (pureza: 99,4 %).

Etapla 2: N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-5-carboximidamida

35 El **compuesto intermedio 51** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **compuesto intermedio 3** pero partiendo de 1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (887 mg; 6,20 mmol) obtenido en la etapa 1, y se

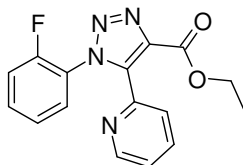
aisló como un sólido blanquecino (1,09 g; 99 %) que se usó directamente sin ninguna purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,55 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,02-7,70 (1H, m), 7,59 (2H, s), 5,82 (2H, s). CL/EM (método C): 177 (M+H)⁺. HPLC (método H), tR = 7,34 min (pureza: 99,3 %).

Compuesto intermedio 52: 4-[(hidroxiamino)(imino)metil]-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo



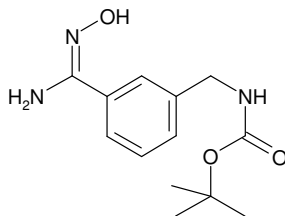
5 Se disolvió 1-N-boc-4-ciano-piperidina (2,103 g; 10 mmol; 1 eq.) en EtOH (25 ml) y se añadió hidroxilamina al 50 % en agua (2,95 ml; 50 mmol; 5 eq.). La solución se calentó a reflujo durante toda la noche. Se eliminó el solvente, el residuo se redisolvió en acetato de etilo. Tras la extracción con NaHCO₃ y salmuera, el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el **compuesto intermedio 52** como un sólido blanquecino (2,25 g; 92 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) □ 7,6 (sa, 1H), 4,6 (sa, 2H), 4,3-4,0 (m, 2H), 2,8-2,55 (m, 2H), 2,4-2,2 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 2H), 1,7-1,4 (m, 2H), 1,5 (s, 9H). CL/EM (método A): 242,96 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 53: 1-(2-fluorofenil)-5-piridin-2-il-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo



15 A una solución de 1-azido-2-fluorobenceno (25 g; 182 mmol; 1 eq.), y picolinoilacetato de metilo (38,04 g; 196,9 mmol; 1,08 eq.) en EtOH (250 ml) bajo atmósfera de argón se añadió etóxido sódico en porciones (24,8 g; 365 mmol; 2 eq.) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con EtOH (2 × 100 ml). El filtrado combinado se concentró. Se añadió NaOH 1 N (400 ml) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (2 × 250 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ para obtener el **compuesto intermedio 53** como un sólido de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) □ 8,47-8,43 (m, 1H), 7,93 (dt, J=1,76, 7,80Hz, 1H), 7,84 (td, J=1,15, 7,80Hz, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,46-7,31 (m, 3H), 4,26 (c, J=7,11Hz, 2H), 1,18 (t, J=7,11Hz, 3H). CL/EM (método B): 313,2 (M+H)⁺; 309,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,23 min (pureza: 94,8 %).

Compuesto intermedio 54: {3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}carbamato de *terc*-butilo



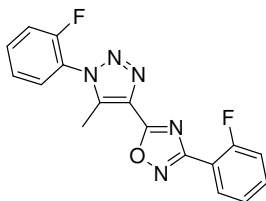
*Etapa 1: (3-cianobencil)carbamato de *terc*-butilo*

25 Se disolvieron clorhidrato de 3-cianobencilamina (1 g; 5,93 mmol; 1 eq.) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,42 g; 6,52 mmol; 1,1 eq.) en DCM (10 ml) y se añadió trietilamina (1,64 ml; 11,86 mmol; 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la fase orgánica se lavó con agua, una solución saturada acuosa de NH₄Cl y salmuera, se secó solo MgSO₄ y se evaporó. El producto sin procesar resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 30 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 95/5 a 30/70), obteniéndose el compuesto del título como un aceite translúcido (1,09 g; 79,13 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,59-7,39 (m, 4H), 4,94 (sa, 1H), 3,39-4,31 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). HPLC (método A), tR 3,77 min (pureza: 99 %).

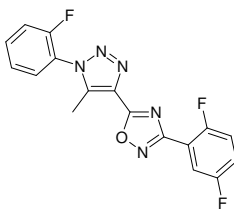
Etapa 2: {3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}carbamato de terc-butilo

Se disolvió (3-cianobencil)carbamato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 1 (1,09 g; 4,69 mmol; 1 eq.) en EtOH abs. (10 ml) y se añadió hidroxilamina (1,38 ml; 23,46 mmol; 5 eq.) (50 % en agua). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en etilacetato. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para obtener el **compuesto intermedio 54** como un sólido de color blanco (1,09 g; 88 %).

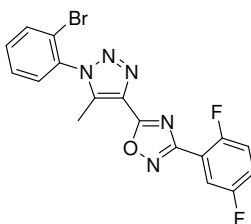
Se obtuvo 1,09g (88%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 9,62 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 2H), 7,46-7,23 (m, 3H), 5,79 (s, 2H), 4,21-4,98 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). HPLC (método A), t_R 2,08 min (pureza: 98,4 %).

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

En un vial de MO se preparó una solución del **compuesto intermedio 9** (44,24 mg; 0,20 mmol) en THF anhidro (2 ml) bajo atmósfera de N₂. Se añadió trifetilfosfina unida a polímero (entrecruzado con dvd al 2 %) (375,00 mg; 0,60 mmol; 3 eq.) y tricloroacetonitrilo (30 µl; 0,30 mmol; 1,50 eq.). El recipiente de reacción se selló y calentó a 100 °C durante 5 min en un reactor de microondas. Tras enfriar, el recipiente de reacción se destapó y se añadió el **compuesto intermedio 4** (33,91 mg; 0,22 mmol) en THF anhidro (2 ml) y N-etildisopropilamina (DIEA) (69 µl; 0,40 mmol; 2 eq.). El recipiente de reacción se selló de nuevo y se calentó a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y los solventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50), obteniéndose el **ejemplo 1** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,21 (dt, *J* = 1,88 Hz, *J* = 7,54 Hz, 1H), 7,90 – 7,68 (m, 4H), 7,62 – 7,49 (m, 3H), 2,68 (s, 3H). CL/EM: 340,32 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,55 min (pureza: 99 %).

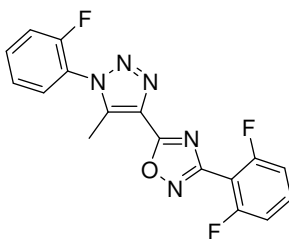
Ejemplo 2: 3-[2,5-difluorofenil]-5-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo del **compuesto intermedio 9** (44,24 mg; 0,20 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro; 37,87 mg; 0,22 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50) y se secó para obtener el **ejemplo 2** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,86 – 7,80 (m, 1H) 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,60 – 7,41 (m, 4H), 2,53 (s, 3H). CL/EM: 357,69 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,65 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 3: 5-[1-(2-bromofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

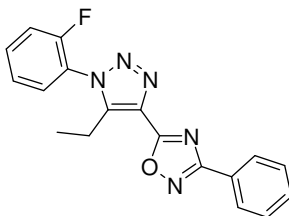
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo de ácido 1-(2-bromofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, preparado según Zhang, Z.-Y. y col. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 159-460 (56,42 mg; 0,20 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro; 37,87 mg; 0,22 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y se evaporó. El residuo se recogió con piridina y se calentó a 100 °C durante 7 h, para completar la formación de oxadiazol. Se evaporó la piridina y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50) y se secó para obtener el **ejemplo 3** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,06 (dd, *J* = 1,70 Hz, *J* = 7,73 Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,89 Hz, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,63 (dt, *J* = 1,91 Hz, *J* = 6,58 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H). CL/EM: 419,93 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,92 min (pureza: 96 %).

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



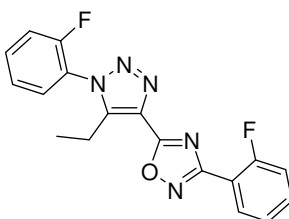
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo del **compuesto intermedio 9** (44,24 mg; 0,20 mmol) y el **compuesto intermedio 5** (37,87 mg; 0,22 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y se evaporó el THF. La mezcla de reacción se disolvió en tolueno (3 ml) y se añadió piridina (0,05 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 45 min a 150 °C. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió en piridina (4 ml) y se calentó a 100 °C durante 4 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50), obteniéndose el **ejemplo 4** como un sólido de color beis. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,89-7,77 (m, 3H), 7,71 (t, *J* = 9,42, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,48 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H). CL/EM: 358,00 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,56 min (pureza: 90 %).

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



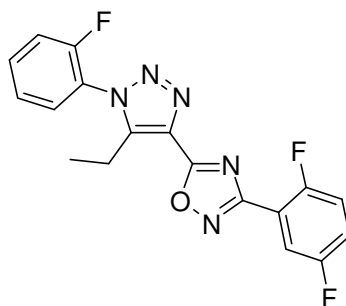
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo del **compuesto intermedio 10** (47,04 mg; 0,20 mmol) y N'-hidroxibencenocarboximidamida (Apollo; 29,95 mg; 0,22 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50), obteniéndose el **ejemplo 5** como un sólido de color marrón (52 mg; 76 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,18 – 8,15 (m, 2H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,75 – 7,57 (m, 5H), 3,09 (cua, *J* = 7,54 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,54 Hz, 3H). CL/EM: 336,03 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,98 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 6: 5-[5-etil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



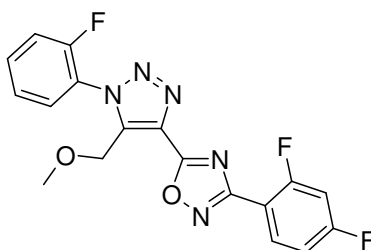
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo del **compuesto intermedio 10** (47,04 mg; 0,20 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (33,91 mg; 0,22 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y los solventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50), obteniéndose el **ejemplo 6** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,19 (dt, *J* = 1,63 Hz, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,62 – 7,49 (m, 3H), 3,08 (cua, *J* = 7,54 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,54 Hz, 3H). CL/EM: 354,02 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,84 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 7: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[5-etil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



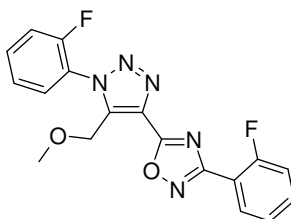
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo del **compuesto intermedio 10** (47,04 mg; 0,20 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro; 37,87 mg; 0,22 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y los solventes se evaporaron. El sólido resultante se disolvió en EtOAc y se añadió Cy. La mezcla resultante se mantuvo a 4 °C durante toda la noche. El sólido formado se filtró y lavó con Cy frío. A continuación se disolvió en EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (2 × 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniéndose el **ejemplo 7** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,98 – 7,82 (m, 3H), 7,75 – 7,57 (m, 4H), 3,08 (cua, *J* = 7,66 Hz, 2 H), 1,17 (t, *J* = 7,54 Hz, 3H). CL/EM: 372,00 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,04 min (pureza: 95 %).

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



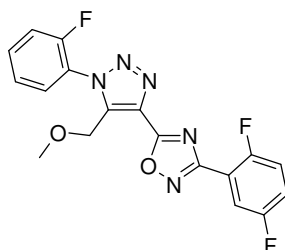
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (50,24 mg; 0,20 mmol) y 2,4-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro; 37,87 mg; 0,22 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50), obteniéndose el **ejemplo 8** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,29 (dt, *J* = 6,40, *J* = 8,48, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 2H), 7,71 – 7,54 (m, 3H), 7,43 (dt, *J* = 2,64 Hz, *J* = 8,48 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,22 (s, 3H). CL/EM: 387,96 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,78 min (pureza: 97 %).

Ejemplo 9: 3-(2-fluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



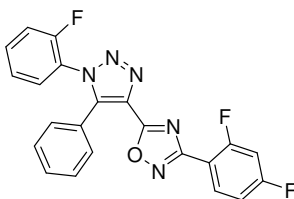
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (50,24 mg; 0,20 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (33,91 mg; 0,22 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 95/5 a 60/40), obteniéndose el **ejemplo 9** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,23 (dt, *J* = 1,63 Hz, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,90 – 7,65 (m, 4H), 7,59 – 7,50 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,22 (s, 3H). CL/EM: 369,97 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,62 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 10: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



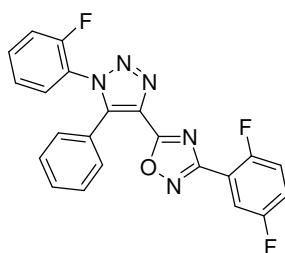
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (50,24 mg; 0,20 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro; 37,87 mg; 0,22 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 60/40). El producto se recogió con EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (2 × 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto se recristalizó a partir de isopropanol, obteniéndose el **ejemplo 10** como un sólido de color blanco (58,07 mg; 78 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,04 – 7,99 (m, 1H) 7,90 – 7,78 (m, 2H), 7,79 – 7,54 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 3,22 (s, 3H). CL/EM: 388,01 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,75 min (pureza: 98 %).

Ejemplo 11: 3-(2,4-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



A una solución del **compuesto intermedio 13** (84,98 mg; 0,30 mmol; 1 eq.) en ACN anhidro (4 ml) a TA se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (69,01 mg; 0,36 mmol; 1,20 eq.) seguido de 2,4-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro; 61,97 mg; 0,36 mmol; 1,20 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 29 h. Se añadió piridina anhidro (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y se secó sobre MgSO₄. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50) y se secó para obtener el **ejemplo 11** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,05 (dt, *J* = 6,53 Hz, *J* = 8,48 Hz, 1H), 7,89 (dt, *J* = 1,38 Hz, *J* = 7,63 Hz, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,64 – 7,46 (m, 8H), 7,38 (dt, *J* = 2,26 Hz, *J* = 8,48 Hz, 1H). CL/EM: 420,09 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 5,20 min (pureza: 97 %).

Ejemplo 12: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol

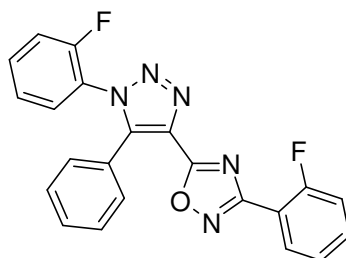


Etapa 1: cloruro de 1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonilo

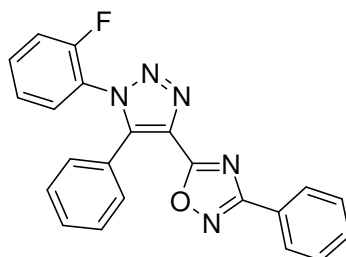
El **compuesto intermedio 13** (0,47 g; 1,66 mmol; 1 eq.) se disolvió en DCM anhidro (12 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (0,15 ml; 1,74 mmol; 1,05 eq.) y una gota de DMF anhidro bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 4 h a TA. Los solventes se evaporaron para obtener cloruro de 1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonilo como un sólido y se utilizó en la etapa siguiente.

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

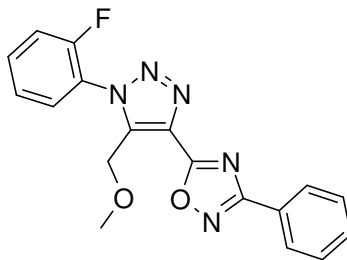
Se disolvieron cloruro de 1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonilo, obtenido en la etapa 1 (60,34 mg; 0,20 mmol; 1 eq.), y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro, 37,87 mg; 0,22 mmol; 1,10 eq.) en piridina anhidro (4 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se agitó a TA durante toda la noche. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (2 × 10 ml) y con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto se recrystalizó a partir de isopropanol y se secó para obtener el **ejemplo 12** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,89 (dt, J = 7,81 Hz, J = 1,49 Hz, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,63-7,46 (m, 9H). CL/EM: 420,02 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,19 min (pureza: 97 %).

Ejemplo 13: 3-(2-fluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol

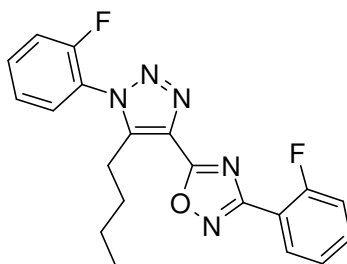
A una solución del **compuesto intermedio 13** (56,65 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) en ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (46 mg; 0,24 mmol; 1,20 eq.) seguido del **compuesto intermedio 4** (36,99 mg; 0,24 mmol; 1,2 eq.) en un vial de MO bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió piridina anhidro (2 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 15 min en el reactor de MO. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El sólido se recrystalizó a partir de isopropanol, obteniéndose el **ejemplo 13** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,00 (dt, J = 1,63 Hz, J = 7,44 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,58 – 7,44 (m, 9H). CL/EM: 402,05 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,06 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 14: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

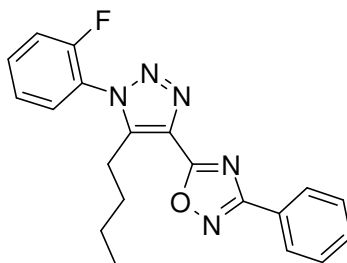
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 13**, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (56,65 mg; 0,20 mmol) y N'-hidroxibencenocarboximidamida (Apollo; 27,23 mg; 0,20 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El sólido se recrystalizó a partir de isopropanol y se secó para obtener el **ejemplo 14** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,02 (dd, J = 1,88 Hz, J = 7,54 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 7,74 – 7,46 (m, 11H). CL/EM: 384,01 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,13 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 15: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

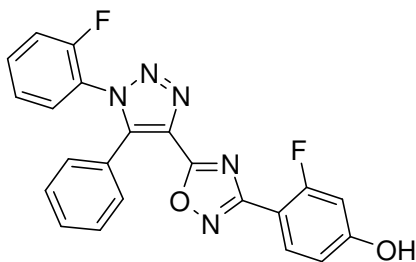
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 13**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (50,24 mg; 0,20 mmol) y N'-hidroxibencenocarboximidamida (Apollo; 27,23 mg; 0,20 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El sólido se recrystalizó a partir de isopropanol, obteniéndose el **ejemplo 15** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,20 – 8,17 (m, 2H), 7,90 – 7,78 (m, 2H), 7,72 – 7,65 (m, 4H), 7,57 (t, *J* = 7,72 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,23 (s, 3H). CL/EM: 351,96 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,75 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 16: 5-[5-butil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

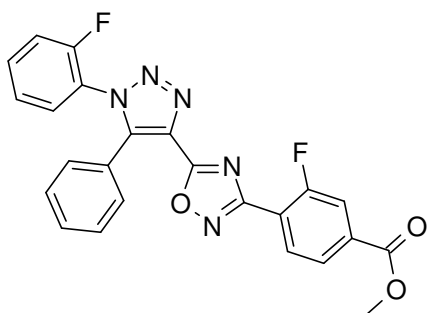
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 13**, pero partiendo del **compuesto intermedio 12** (52,65 mg; 0,20 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (30,83 mg; 0,20 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se recrystalizó a partir de isopropanol, obteniéndose el **ejemplo 16** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,18 (t, *J* = 7,44 Hz, 1H), 7,92 – 7,69 (m, 4H), 7,62 – 7,49 (m, 3H), 3,10 (t, *J* = 7,72 Hz, 2H), 1,54 (quint., *J* = 7,54 Hz, 2H), 1,25 (sext., *J* = 7,41 Hz, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,35, 3H). CL/EM: 382,06 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,43 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 17: 5-[5-butil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

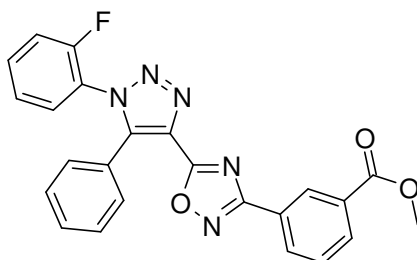
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 13**, pero partiendo del **compuesto intermedio 12** (52,65 mg; 0,20 mmol) y N'-hidroxibencenocarboximidamida (Apollo; 27,23 mg; 0,20 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 95/5 a 70/30), obteniéndose el **ejemplo 17** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,18 – 8,14 (m, 2H), 7,93 – 7,87 (m, 2H), 7,81 – 7,57 (m, 5H), 3,11 (t, *J* = 7,72 Hz, 2H), 1,54 (quint., *J* = 7,35 Hz, 2H), 1,26 (sext., *J* = 7,28, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,35 Hz). CL/EM: 364,08 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,55 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 18: 3-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenol

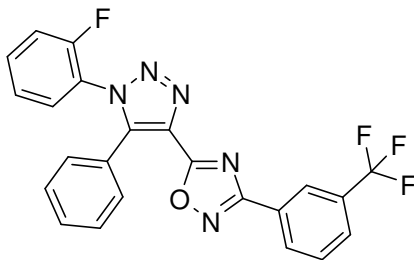
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 13**, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (56,65 mg; 0,20 mmol) y el **compuesto intermedio 6** (34,03 mg; 0,20 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50). El sólido resultante se trituró con ACN para obtener el **ejemplo 18** como un sólido de color rosa pálido. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10,77 (s, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 2H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 7H), 6,85 – 6,78 (m, 2H). CL/EM: 417,98 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,47 min (pureza: 98 %).

Ejemplo 19: 3-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

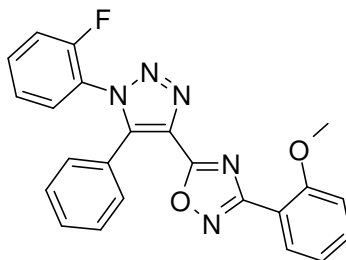
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 13**, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (84,98 mg; 0,30 mmol) y el **compuesto intermedio 2** (76,38 mg; 0,36 mmol; 1,20 eq.). Los solventes se evaporaron y el residuo se recristalizó a partir de isopropanol, para obtener el **ejemplo 19** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,18 (t, J = 7,56 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,09 Hz, J = 1,45 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 10,95 Hz, J = 1,40 Hz 2H), 7,89 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 7H), 3,95 (s, 3H). CL/EM: 459,90 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,10 min (pureza: 93 %).

Ejemplo 20: 3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

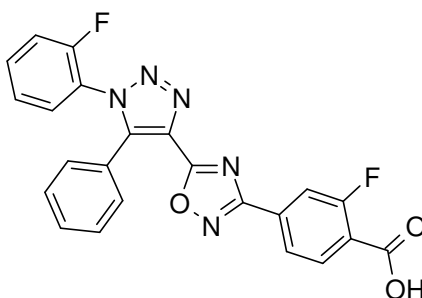
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 13**, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (84,98 mg; 0,30 mmol) y el **compuesto intermedio 3** (69,91 mg; 0,36 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se recristalizó a partir de isopropanol, para obtener el **ejemplo 20** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,58 (t, J = 1,51 Hz, 1H), 8,28 (dt, J = 7,86 Hz, J = 1,41 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 7,98 Hz, J = 1,41 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,59-7,46 (m, 7H), 3,96 (s, 3H). CL/EM: 441,82 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,13 min (pureza: 95 %).

Ejemplo 21: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (56,65 mg; 0,20 mmol) y 3-(trifluorometil)benzamidoxima (JRD-Fluoro; 49 mg; 0,24 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se recristalizó a partir de isopropanol, para obtener el **ejemplo 21** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,32 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,59-7,46 (m, 7H). CL/EM: 451,92 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,66 min (pureza: 91 %).

Ejemplo 22: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol

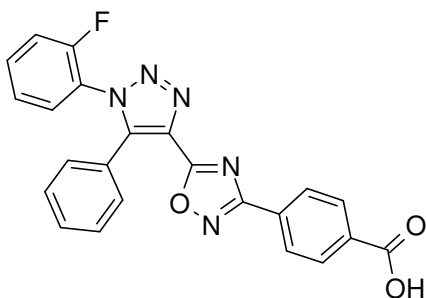
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (56,65 mg; 0,20 mmol) y N'-hidroxi-2-metoxibencenocarboximidamida (Tyger; 39,88 mg; 0,24 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en isopropanol. Se formó un precipitado que se filtró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30), obteniéndose el **ejemplo 22** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,91-7,90 (m, 2H), 7,83-7,46 (m, 9H), 7,28 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 7,45 Hz, J = 1,02 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). CL/EM: 413,91 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,75 min (pureza: 98 %).

Ejemplo 23: ácido 2-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo**

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (84,98 mg; 0,30 mmol) y el **compuesto intermedio 1** (76,38 mg; 0,36 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se recristalizó a partir de isopropanol, para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,14 (t, J = 7,77 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,05 Hz, J = 1,53 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 7H) 3,94 (s, 3H). CL/EM: 459,89 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,18 min (pureza: 99 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

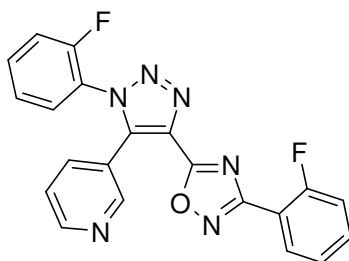
Se disolvió 2-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (71,30 mg; 0,16 mmol; 1 eq.) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml). Se añadió una solución 5 N de hidróxido sódico (0,16 ml; 0,80 mmol; 5 eq.). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl (0,1 N; 10 ml) y con salmuera (2 × 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó obteniéndose el **ejemplo 23** como un sólido blanquecino (57,20 mg; 83 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,64 (s, 1H), 8,11 (t, J = 7,08 Hz, 2H), 7,96-7,81 (m, 3H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 7H). CL/EM: 445,92 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,43 min (pureza: 97 %).

Ejemplo 24: ácido 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico*Etapa 1: 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo*

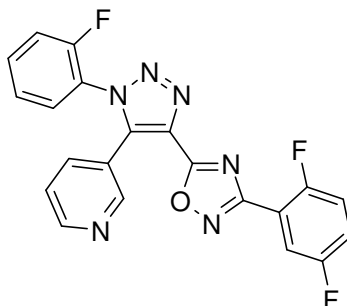
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (84,98 mg; 0,30 mmol) y 4-[amino(hidroxiimino)metil]benzoato de metilo (Maybridge; 69,91 mg; 0,36 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se recristalizó a partir de isopropanol, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,18 (m, 4H), 7,88 (t, J = 7,62 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 7H), 3,94 (s, 3H). CL/EM: 442,05 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,16 min (pureza: 100 %).

Etapa 2: ácido 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

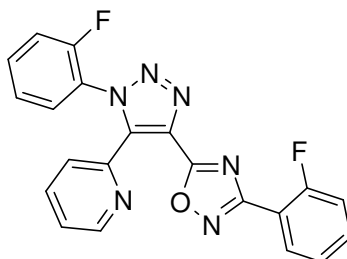
Se disolvió 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (67,50 mg; 0,15 mmol; 1 eq.) en una mezcla de MeOH (3 ml) y THF (3 ml). Se añadió una solución 5 N de hidróxido sódico (0,15 ml; 0,75 mmol; 5 eq.). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl (0,1 N; 10 ml) y con salmuera (2 × 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó obteniéndose el **ejemplo 24** como un sólido de color blanco (60,70 mg; 93 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,34 (s, 1H), 8,15 (m, 4H), 7,89 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 7H). CL/EM: 427,93 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,38 min (pureza: 96 %).

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

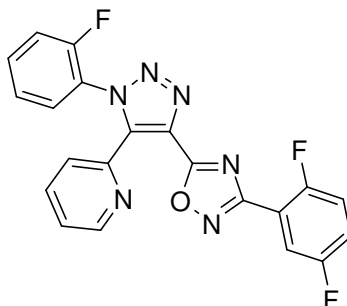
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 14** (56,85 mg; 0,20 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (36,99 mg; 0,24 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30), obteniéndose el **ejemplo 25** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,77 (d, J = 1,59 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 4,89 Hz, J = 1,59 Hz, 1H), 8,05 (dt, J = 7,95 Hz, J = 1,94 Hz, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,59-7,44 (m, 5H). CL/EM: 402,50 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,97 min (pureza: 96 %).

Ejemplo 26: 3-[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 14** (56,85 mg; 0,20 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencencarboximidamida (JRD-Fluoro; 41,31 mg; 0,24 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30), obteniéndose el **ejemplo 26** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,77 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 4,88 Hz, J = 1,64 Hz, 1H), 8,05 (dt, J = 7,87 Hz, J = 1,92 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,80 Hz, J = 1,59 Hz, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 5H). CL/EM: 420,94 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,16 min (pureza: 99 %).

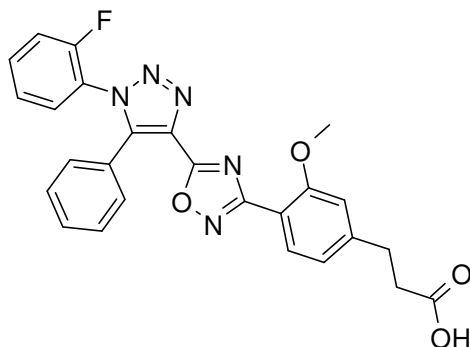
Ejemplo 27: 2-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 15** (56,85 mg; 0,20 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (36,99 mg; 0,24 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30), obteniéndose el **ejemplo 27** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,56 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 8,15-8,00 (m, 3H), 7,81-7,66 (m, 3H), 7,58-7,43 (m, 5H). CL/EM: 402,86 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,53 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 28: 2-[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 15** (56,85 mg; 0,20 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencencarboximidamida (JRD-Fluoro; 41,31 mg; 0,24 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30). El producto aislado se recristalizó a partir de ACN, obteniéndose el **ejemplo 28** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,56 (d, J = 4,71 Hz, 1H), 8,15-8,04 (m, 2H), 7,81-7,43 (m, 8H). CL/EM: 420,86 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,66 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 29: ácido 3-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metoxifenil)propanoico



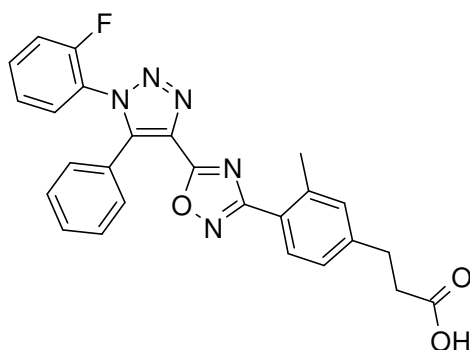
5 *Etapa 1:* 3-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metoxifenil)propanoato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (56,65 mg; 0,20 mmol) y el **compuesto intermedio 7** (70,64 mg; 0,24 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,88 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,71 Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 7H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,90 Hz, *J* = 1,33 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,92 (t, *J* = 7,53 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,55 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H). CL/EM: 541,90 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,57 min (pureza: 91 %).

Etapa 2: ácido 3-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metoxifenil)propanoico

15 Se disolvió 3-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metoxifenil)propanoato de *tert*-butilo, obtenido en la etapa 1 (32 mg; 0,06 mmol; 1 eq.), en DCM (0,40 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (44 μl; 0,59 mmol; 10 eq.) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. Los solventes se evaporaron, obteniéndose el **ejemplo 29** como un sólido de color blanco (27,40 mg; 96 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,90-7,85 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 7H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 7,64 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,59 Hz, 2H). CL/EM: 485,79 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,25 min (pureza: 93 %).

20 **Ejemplo 30:** ácido 3-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilfenil)propanoico

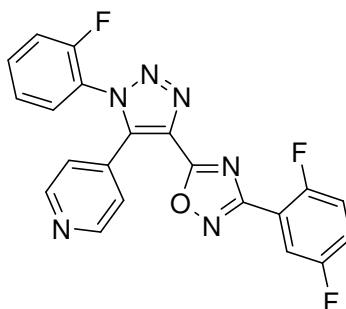


Etapa 1: 3-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilfenil)propanoato de *tert*-butilo

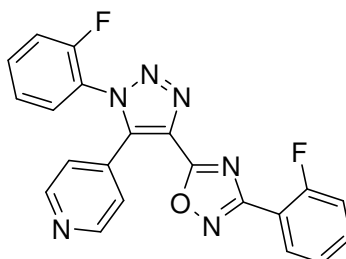
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (113,30 mg; 0,40 mmol) y el **compuesto intermedio 8** (133,61 mg; 0,48 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7,91-7,82 (m, 2H), 7,73-7,62 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 7H), 7,30-7,25 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,88 (t, *J* = 7,56 Hz, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). CL/EM: 526,10 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,12 min (pureza: 91 %).

Etapa 2: ácido 3-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilfenil)propanoico

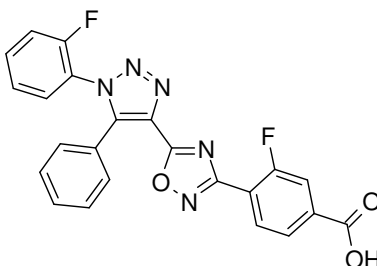
Se disolvió 3-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metil-fenil)propanoato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 1 (43,6 mg; 0,08 mmol; 1 eq.), en DCM (0,60 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (61,5 μ l; 0,83 mmol; 10 eq.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. Los solventes se evaporaron y el residuo se recristalizó a partir de ACN, obteniéndose el **ejemplo 30** como un sólido de color blanco (32,7 mg; 85 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 12,16 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,54-7,43 (m, 7H), 7,29-7,23 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H), 2,60-2,57 (m, 2H). CL/EM: 469,95 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,71 min (pureza: 97 %).

Ejemplo 31: 4-[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 16** (56,85 mg; 0,20 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro; 41,31 mg; 0,24 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30), obteniéndose el **ejemplo 31** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,75 (m, 2H), 7,92 (dt, $J = 7,50$ Hz, $J = 1,57$ Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 4H), 7,52 (t, $J = 8,67$ Hz, 2H). CL/EM: 420,89 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,00 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 32: 4-[1-(2-fluorofenil)-4-[3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 16** (56,85 mg; 0,20 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (36,99 mg; 0,24 mmol). Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30), obteniéndose el **ejemplo 32** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,75 (m, 2H), 7,99 (dt, $J = 7,50$ Hz, $J = 1,71$ Hz, 1H), 7,92 (dt, $J = 7,63$ Hz, $J = 1,64$ Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 4H). CL/EM: 402,84 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,84 min (pureza: 96 %).

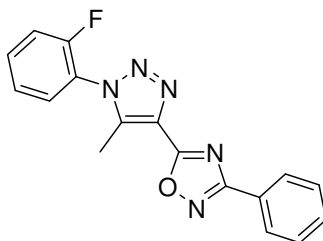
Ejemplo 33: ácido 3-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

Etapa 1: 3-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

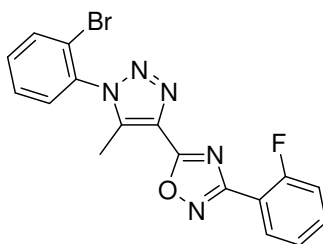
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 13** (84,98 mg; 0,30 mmol) y el **compuesto intermedio 2** (76,38 mg; 0,36 mmol; 1,20 eq.). Los solventes se evaporaron y el residuo se recristalizó a partir de isopropanol, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,18 (t, *J* = 7,56 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,09 Hz, *J* = 1,45 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 10,95 Hz, *J* = 1,40 Hz, 2H), 7,89 (t, *J* = 7,64 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 7H), 3,95 (s, 3H). CL/EM: 459,90 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,10 min (pureza: 93 %).

Etapa 2: ácido 3-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

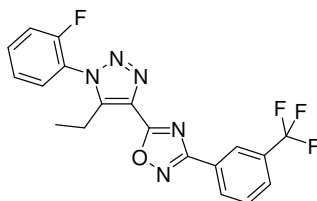
Se disolvió 3-fluoro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (57,90 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml). Se añadió una solución 5 N de hidróxido sódico (0,13 ml; 0,65 mmol; 5 eq.). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl (0,1 N; 10 ml) y con salmuera (2 × 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó obteniéndose el **ejemplo 33** como un sólido blanquecino (49,30 mg; 88 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13,66 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 7,55 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,10 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,59-7,46 (m, 7H). CL/EM: 402,50 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,97 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 34: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol

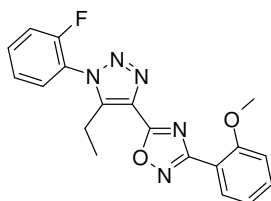
A una solución del **compuesto intermedio 9** (100 mg; 0,45 mmol; 1,00 eq.) en ACN seco a TA se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (104 mg; 0,54 mmol; 1,20 eq.) seguido de N'-hidroxibencenocarboximidamida (Apollo; 73,87 mg; 0,54 mmol; 1,20 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se calentó a 120 °C durante toda la noche. Tras enfriar hasta TA, se evaporaron los solventes. El residuo se recogió en EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y se secó sobre MgSO₄. Tras la concentración, el residuo se purificó mediante recristalización a partir de isopropanol, obteniéndose el **ejemplo 34** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 300MHz) δ 8,23-8,20 (m, 2H), 7,66-7,35 (m, 7H), 2,71 (s, 3H). CL/EM: 322,06 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,70 min (pureza: 93 %).

Ejemplo 35: 5-[1-(2-bromofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

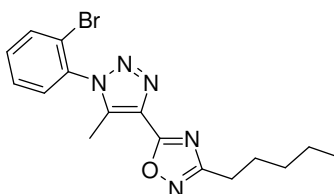
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 1**, pero partiendo de ácido 1-(2-bromofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, preparado según Zhang, Z.-Y. y col. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 159-460 (50 mg; 0,18 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (30,05 mg; 0,19 mmol). La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 25 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50), obteniéndose el **ejemplo 35** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,21 (dt, *J* = 1,88 Hz, *J* = 7,54 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,88 Hz, *J* = 7,54 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,88 Hz, *J* = 8,54 Hz, 1H), 7,87 - 7,69 (m, 3H), 7,58 - 7,49 (m, 2H). CL/EM: 401,14 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,77 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 36: 5-[5-etil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol

A una solución del **compuesto intermedio 10** (47,04 mg; 0,20 mmol) en THF anhidro (2 ml) y ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (42,17 mg; 0,22 mmol; 1,10 eq.) seguido de 3-(trifluorometil) benzamidoxima (JRD-Fluoro; 40,83 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a TA durante 7 h y se calentó a 60 °C durante toda la noche. Se añadió N-etildiisopropilamina (75 µl; 0,44 mmol; 2,20 eq.) y la mezcla se calentó durante 20 min a 150 °C en el MO. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (1 g) y se aclaró con ACN. Los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 95/5 a 70/30) y se secó. El sólido resultante se trituró en ACN (1 ml) y se filtró, para obtener el **ejemplo 36** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,47 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 3H), 7,73 (t, J = 8,85 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 3,09 (c, J = 7,54 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,54 Hz, 3H). CL/EM: 404,03 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,52 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 37: 5-[5-etil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol

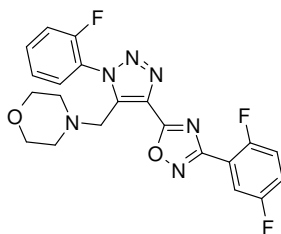
A una solución del **compuesto intermedio 10** (47,04 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) en THF anhidro (2 ml) y ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil) carbodiimida (42,17 mg; 0,22 mmol; 1,10 eq.) seguido de N'-hidroxi-2-metoxibencenocarboximidamida (Tyger; 33,24 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 7 h a TA y durante toda la noche a 60 °C, se añadió N-etildiisopropilamina (75 µl; 0,44 mmol; 2,20 eq.) y la solución se calentó a 150 °C durante 20 min en el MO. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (1 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (1 g) y se aclaró con ACN. Los filtrados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 95/5 a 70/30). El aceite resultante se recogió con ACN (1 ml) y se añadió agua. El precipitado se filtró para obtener el **ejemplo 37** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,02 (dd, J = 1,32 Hz, J = 7,72 Hz, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,75 – 7,57 (m, 3H), 7,32 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (c, J = 7,54 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,54 Hz, 3H). CL/EM: 366,01 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,63 min (pureza: 97 %).

Ejemplo 38: 5-[1-(2-bromofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-pentil-1,2,4-oxadiazol

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (355 µl; 2,00 M; 0,71 mmol; 2,00 eq.) a una solución de ácido 1-(2-bromofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, preparado según Zhang, Z.-Y. y col. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 159-460 (100 mg; 0,35 mmol; 1,00 eq.) en DCM seco (1 ml), seguido de 2 gotas de DMF seco. Después de 30 min a TA, la mezcla se concentró al vacío. El residuo obtenido bajo atmósfera de argón se disolvió en tolueno seco (3,00 ml). Se añadió N-hidroxihexanimidamida (Tyger, 55,4 mg; 0,43 mmol; 1,20 eq.), seguido de Py seco (500 µl) y la mezcla se calentó a 140 °C durante 7 h, y se enfrió hasta TA. La mezcla se repartió entre HCl 1 M (20 ml) y EtOAc

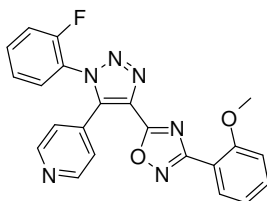
(20 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (3 × 15 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml) y se secó (MgSO₄). El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 38** como un aceite incoloro. CL/EM: 376,02 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,25 min (pureza: 98 %).

Ejemplo 39: 4-[[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metil]morfolina



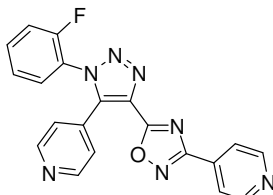
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 19** (61,26 mg; 0,2 mmol; 1 eq.) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro, 41,31 mg; 0,24 mmol; 1,2 eq.). Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, obteniéndose el producto sin procesar como un aceite de color amarillo. Este se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 50/50), obteniéndose el **ejemplo 39** como un sólido de color rosa claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,86-7,80 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 4,13 (sa, 2H), 3,38 (sa, 4H), 2,36 (sa, 4H). CL/EM: 443,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,82 min (pureza: 98,4 %).

15 **Ejemplo 40: 4-[1-(2-fluorofenil)-4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina**

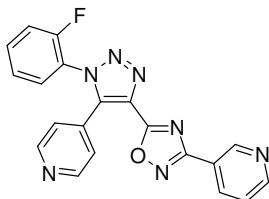


20 En un vial de MO se resuspendió el **compuesto intermedio 17** (418,5 mg; 1,34 mmol; 1 eq.) en tolueno (4 ml) y se añadió N'-hidroxi-2-metoxibencenocarboximidamida (Tyger; 245 mg; 1,47 mmol; 1,1 eq.) seguido de carbonato de potasio (203,7 mg; 1,47 mmol; 1,1 eq.). El vial de MO se selló y la suspensión se calentó a 180 °C durante 10 min en el reactor de MO. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó obteniéndose un aceite oscuro, que se trituró en isopropanol. El sólido resultante se filtró, obteniéndose el **ejemplo 40** como un sólido de color blanco (416,2 mg; 75 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,75 (dd, J = 4,3; 1,7 Hz, 2H), 7,92 (dt, J = 7,7; 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7; 1,7 Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,65-7,43 (m, 5H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,15 (dt, J = 7,5; 0,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). CL/EM: 415,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,53 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 41: 4-[1-(2-fluorofenil)-4-(3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

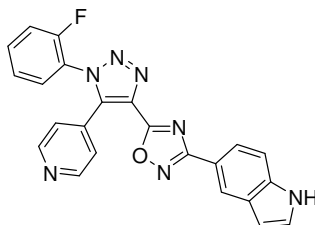


30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 40, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (200 mg; 0,64 mmol; 1 eq.) y N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida (96,6 mg; 0,70 mmol; 1,1 eq.). El producto sin procesar resultante se recrystalizó en una mezcla de iPr₂O/ACN/MeOH 10/1/1, obteniéndose el **ejemplo 41** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,87 (dd, J = 4,6; 1,6 Hz, 2H), 8,77 (dd, J = 4,6; 1,5 Hz, 2H), 7,97-7,89 (m, 3H), 7,79-7,69 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 4,5; 1,6 Hz, 2H), 7,57-7,47 (m, 2H). CL/EM: 386,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,39 min (pureza: 99,2 %).

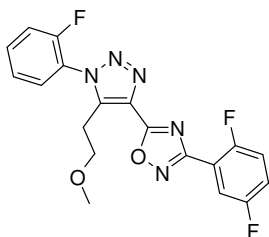
Ejemplo 42: 3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina

5 La sal sódica del **compuesto intermedio 16** (91,87 mg; 0,30 mmol; 1,00 eq.) se disolvió en ACN anhidro (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la suspensión se enfrió a -40 °C.

Se disolvió clorofornato de isobutilo (41 µl; 0,32 mmol; 1,05 eq.) en ACN (0,5 ml) y se añadió gota a gota a la suspensión. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1,5 horas. Se disolvió pirid-3-il-amidoxima (Tyger; 49,4 mg; 0,36 mmol; 1,2 eq.) en ACN (4 ml) y THF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. Se dejó que la reacción se calentara lentamente. Después de 2 horas los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con ACN anhidro (2 ml) y Py (2 ml). La suspensión se calentó en el MO a 150 °C durante 15 min. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con agua (20 ml). El producto se extrajo con DCM (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El producto sin procesar resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 20/80). Este se recristalizó a partir de isopropanol, obteniéndose el **ejemplo 42** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 9,17 (dd, J = 2,3; 0,8 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 4,9; 1,7 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 4,3; 1,7 Hz, 2H), 8,40-8,34 (m, 1H), 7,93 (dt, J = 7,6; 1,5 Hz, 1H), 7,79-7,60 (m, 4H), 7,57-7,48 (m, 2H). CL/EM: 386,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,54 min (pureza: 97,1 %).

Ejemplo 43: 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol

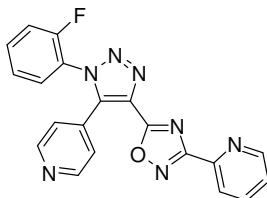
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 40, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (200 mg; 0,64 mmol; 1 eq.) y el **compuesto intermedio 20** (123,41 mg; 0,70 mmol; 1,10 eq.). El producto sin procesar resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 30/70). Este se recristalizó a partir de isopropanol, obteniéndose el **ejemplo 43** como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,5; 1,7 Hz, 2H), 8,27-8,23 (m, 1H), 7,92 (dt, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,66-7,47 (m, 6H), 6,66-6,61 (m, 1H). CL/EM: 424,3 (M+H)⁺; 422,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,72 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 44: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo del **compuesto intermedio 18** (79,6 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida (JRD-Fluoro; 62 mg; 0,36 mmol; 1,2 eq.). Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con salmuera. La

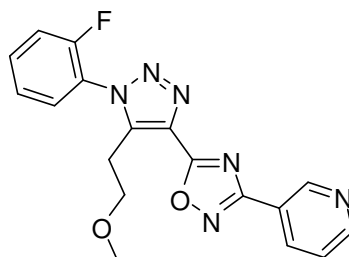
fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, obteniéndose el producto sin procesar que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 10 g; gradiente de ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 30/70). El sólido resultante se recrystalizó a partir de iPrOH y se secó al vacío, obteniéndose el **ejemplo 44** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00-7,92 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,74-7,53 (m, 4H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,06 (s, 3H). CL/EM: 402,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,90 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 45: 2-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



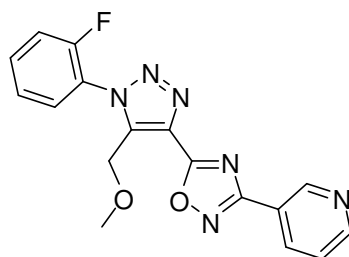
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 40, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (200 mg; 0,64 mmol; 1 eq.) y N'-hidroxipiridin-2-carboximidamida (96,6 mg; 0,70 mmol; 1,1 eq.). El producto sin procesar resultante se recogió con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. A continuación, el producto sin procesar se recrystalizó a partir de isopropanol, obteniéndose el **ejemplo 45** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 8,84-8,79 (m, 1H), 8,76 (dd, J = 4,5; 1,6 Hz, 2H), 8,13-8,01 (m, 2H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,79-7,59 (m, 4H), 7,57-7,46 (m, 2H). CL/EM: 386,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,84 min (pureza: 97,3 %).

Ejemplo 46: 3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



A una solución del **compuesto intermedio 18** (80 mg; 0,3 mmol) en ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (80,5 mg; 0,42 mmol) seguido de N'-hidroxinicotinimidamida (Tyger; 49 mg; 0,36 mmol) en un vial de MO. La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se añadió piridina anhidro (2 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. Esta reacción se repitió y las dos reacciones se combinaron para su procesamiento. Los solventes se evaporaron y se añadió H₂O (10 ml). El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con agua, se trituroó con isopropanol y se secó para obtener el **ejemplo 46** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 9,42 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,79 (1H, dd, J = 5,1, 1,5 Hz), 8,48 (1H, dt, 8,1, 2,0 Hz), 7,67-7,55 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,1, 5,1 Hz), 7,43-7,33 (2H, m), 3,65 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,37 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,16 (3H, s). CL/EM (método C): 367 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,19 min (pureza: 94,0 %).

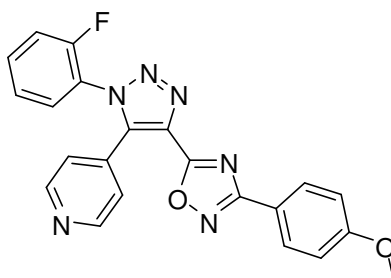
Ejemplo 47: 3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



A una solución del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) en ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (81 mg; 0,42 mmol) seguido de N'-hidroxinicotinimidamida (Tyger; 49 mg; 0,36 mmol) en un vial de MO. La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se añadió piridina anhidro (2 ml). El

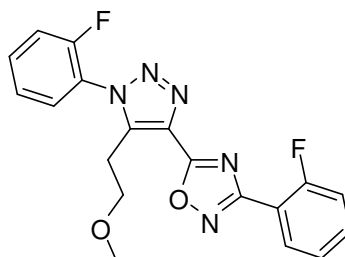
recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 15 min en el microondas. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó obteniéndose un sólido que se trituroó con isopropanol y se secó para obtener el **ejemplo 47** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 9,43 (1H, s), 8,79 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,49 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,62 (2H, t, *J* = 7,1 Hz), 7,48 (1H, dd, *J* = 8,0, 4,9 Hz), 7,42-7,33 (2H, m), 4,98 (2H, s), 3,31 (3H, s). CL/EM (método C): 353 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,32 min (pureza: 99,0 %).

Ejemplo 48: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina



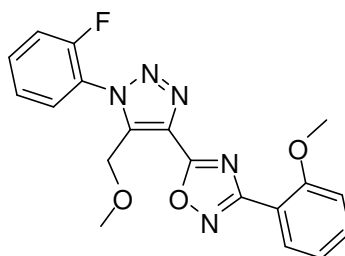
En un vial de microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y se añadió N'-hidroxi-4-metoxibencimidamida (Acros; 102 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial de MO se selló y la suspensión se calentó a 180 °C durante 15 min en un reactor de MO. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó obteniéndose un sólido que se trituroó con metanol. El sólido se secó para obtener el **compuesto intermedio 48** como un sólido blanquecino (218 mg; 79 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73-8,70 (2H, m), 8,06-8,01 (2H, m), 7,65-7,51 (2H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 7,01-6,97 (2H, m), 3,88 (3H, s); CL/EM (método C): 415 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,84 min (pureza: 97,8 %).

Ejemplo 49: 3-(2-fluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



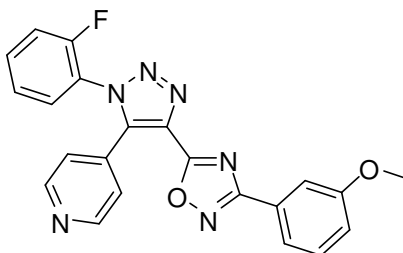
A una solución del **compuesto intermedio 18** (80 mg; 0,3 mmol) en ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (80,5 mg; 0,42 mmol) seguido del **compuesto intermedio 4** (55,5 mg; 0,36 mmol) en un vial de MO. La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se añadió piridina anhidro (2 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 15 min en el microondas. Esta reacción se repitió y las dos reacciones se combinaron para su procesamiento. Los solventes se evaporaron y el sólido se trituroó con agua e isopropanol y se secó para obtener el **ejemplo 49** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,20 (1H, td ap., *J* = 7,6, 1,5 Hz), 7,66-7,50 (3H, m), 7,42-7,24 (4H, m), 3,65 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 3,36 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 3,15 (3H, s); CL/EM (método C): 384 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,84 min (pureza: 96,7 %).

Ejemplo 50: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



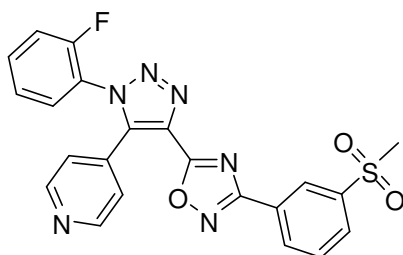
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 49**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) y N'-hidroxi-2-metoxibencimidamida (Enamine; 60 mg; 0,36 mmol) para obtener el **ejemplo 50** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,19 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,65-7,58 (2H, m), 7,55-7,49 (1H, m), 7,42-7,32 (2H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 4,98 (2H, s), 4,03 (3H, s), 3,29 (3H, s); CL/EM (método C): 382 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,68 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 51: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina



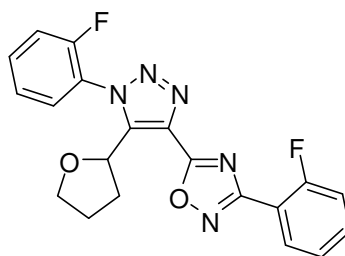
En un vial de microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y se añadió N'-hidroxi-3-metoxibencimidamida (Aurora, 111 mg; 0,67 mmol) seguido de carbonato de potasio (102 mg; 0,74 mmol). Se selló el vial de MO y la suspensión se calentó a 180 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó obteniéndose un sólido que se trituroó con isopropanol. El sólido se secó para obtener el **ejemplo 51** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72 (2H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 7,71-7,66 (1H, m), 7,64-7,51 (3H, m), 7,42-7,33 (4H, m), 7,23-7,14 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 3,87 (3H, s). CL/EM (método C): 415 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,69 min (pureza: 97,8 %).

Ejemplo 52: 4-(1-(2-fluorofenil)-4-[3-(3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina



En un vial de microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y se añadió el **compuesto intermedio 40** (144 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial de MO se selló y la suspensión se calentó a 180 °C durante 25 min en un reactor de MO. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó obteniéndose un sólido que se trituroó con isopropanol. El sólido se secó para obtener el **ejemplo 52** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,76-8,73 (2H, m, 2), 8,70 (1H, t, J = 1,5 Hz), 8,38 (1H, dt, J = 7,6, 1,5 Hz), 8,12 (1H, dt, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,66-7,55 (2H, m), 7,42-7,35 (3H, m), 7,23-7,17 (1H, m), 3,12 (3H, s); CL/EM (método C): 463 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,25 min (pureza: 96,5 %).

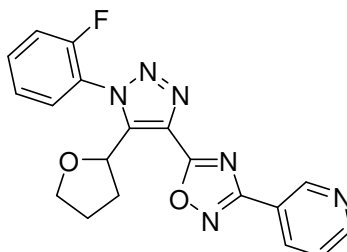
Ejemplo 53: 3-(2-fluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 23** (166 mg; 0,6 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (111 mg; 0,72 mmol), para obtener el

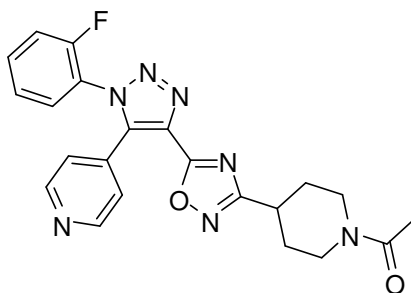
ejemplo 53 como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,17 (1H, td, J = 7,4, 1,8 Hz), 7,60-7,47 (3H, m), 7,37-7,20 (4H, m), 5,54 (1H, t, J = 7,9 Hz), 3,73 (1H, td, J = 7,7, 5,5 Hz), 3,52-3,42 (1H, m), 2,57-2,46 (1H, m), 2,16-2,03 (1H, m), 2,02-1,88 (2H, m); CL/EM (método C): 396 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,94 min (pureza: 95,9 %).

5 **Ejemplo 54: 3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina**



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 23** (166 mg; 0,6 mmol) y N'-hidroxinicotinimidamida (Tyger; 98 mg; 0,72 mmol), para obtener el **ejemplo 54** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 9,41 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 4,9, 1,7 Hz), 8,47 (1H, dt, J = 7,9, 1,9 Hz), 7,64-7,52 (2H, m), 7,48 (1H, ddd, J = 7,9, 4,8, 0,8 Hz), 7,41-7,28 (2H, m), 5,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,77 (1H, td, J = 7,8, 5,3 Hz), 3,50 (1H, c, J = 7,5 Hz), 2,60-2,49 (1H, m), 2,19-1,91 (3H, m). CL/EM (método C): 379 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,43 min (pureza: 98,1 %).

Ejemplo 55: 4-[4-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina



15 **Etapa 1: 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-1-carboxilato de terc-butilo**

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 52** (179 mg; 0,737 mmol). Esta reacción se llevó a cabo cuatro veces, y las mezclas de reacción se combinaron para su procesamiento obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,68 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,60-7,51 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,26 (3H, m), 7,20-7,14 (1H, m), 4,11 (2H, m), 3,07-2,89 (3H, m), 2,02 (2H, d, J = 13,3 Hz), 1,85-1,73 (2H, m), 1,47 (9H, s). CL/EM (método C): 492 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,67 min (pureza: 95,3 %).

Etapa 2: clorhidrato de 4-[1-(2-fluorofenil)-4-(3-piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

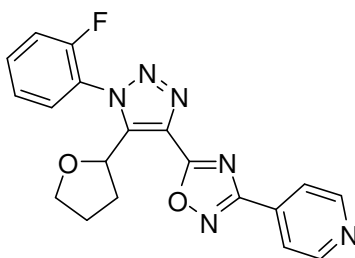
25 A una suspensión de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 1, (601 mg; 1,22 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió HCl (3 M; 30 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 5 horas. El solvente se eliminó al vacío obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco (462 mg, 96 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,38-9,36 (1H, m), 9,26-9,24 (1H, m), 8,88 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,94-7,84 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,55-7,46 (2H, m), 3,34-3,24 (3H, m), 3,06 (2H, c, J = 11,1 Hz), 2,14 (2H, d, J = 13,8 Hz), 2,04-1,90 (2H, m). CL/EM (método C): 392 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,14 min (pureza: 97,5 %).

30 **Etapa 3: 4-[4-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina**

A una suspensión de clorhidrato de 5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol, obtenido en la etapa 2 (100 mg; 0,23 mmol) en DCM (1 ml) se añadió diisopropiltilamina (122 µl; 0,7 mmol) y cloruro de acetilo (18 µl; 0,26 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se trató con bicarbonato sódico saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml), las

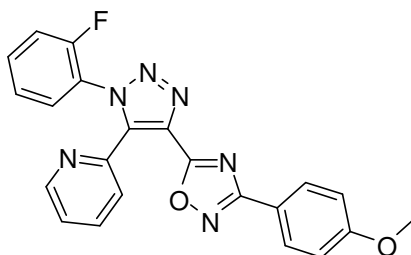
fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 55** como un aceite de color amarillo. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,69 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,62-7,52 (2H, m), 7,41-7,25 (3H, m), 7,17 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 4,52 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,87 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,31-3,19 (1H, m), 3,12 (1H, tt, $J = 10,8, 3,9$ Hz), 2,98-2,82 (1H, m), 2,16-2,04 (4H, m), 1,93-1,69 (3H, m). CL/EM (método C): 434 (M + H) $^+$. HPLC (método F), tR 2,79 min (pureza: 92,5 %).

Ejemplo 56: 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



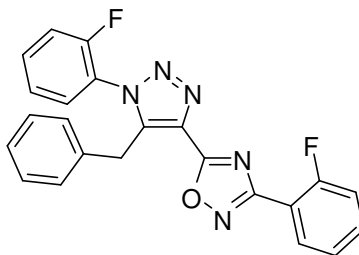
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 23** (166 mg; 0,6 mmol) y N'-hidroxiisonicotinimidamida (Flochem, 98 mg; 0,72 mmol), para obtener el **ejemplo 56** como un sólido blanquecino. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,82 (2H, dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz), 8,05 (2H, dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz), 7,65-7,53 (2H, m), 7,39-7,30 (2H, m), 5,58 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,77 (1H, td, $J = 7,8, 5,3$ Hz), 3,56-3,46 (3H, m), 2,62-2,49 (1H, m), 2,18-1,91 (3H, m), 1,53-1,37 (1H, m). CL/EM (método C): 379 (M + H) $^+$. HPLC (método F), tR 3,43 min (pureza: 95,8 %).

Ejemplo 57: 2-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina

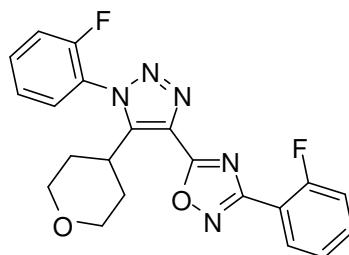


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 53** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-4-metoxibencimidamida (Acros; 122 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 57** como un sólido de color marrón claro. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,49 (1H, ddd, $J = 4,8, 1,7, 1,0$ Hz), 8,10-8,05 (2H, m), 7,99 (1H, dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz), 7,89-7,81 (1H, m), 7,70 (1H, td, $J = 7,6, 1,7$ Hz), 7,52-7,45 (1H, m), 7,37-7,32 (2H, m), 7,13-7,05 (1H, m), 7,02-6,97 (2H, m), 3,88 (3H, s). CL/EM (método C): 415 (M + H) $^+$. HPLC (método F), tR 3,81 min (pureza: 90,7 %).

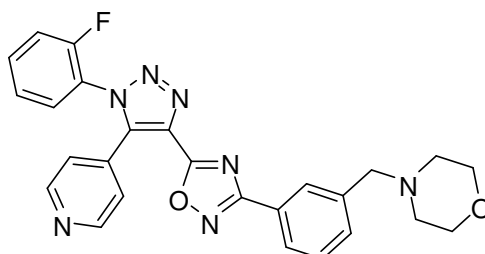
Ejemplo 58: 5-[5-bencil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



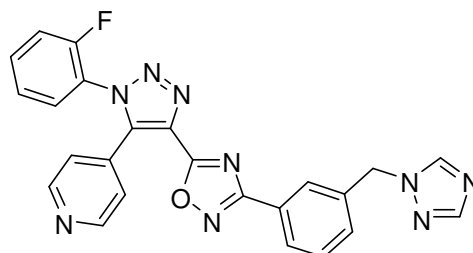
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 24** (178 mg; 0,6 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (110 mg; 0,72 mmol), para obtener el **ejemplo 58** como un sólido blanquecino. RMN ^1H : (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,20 (1H, td, $J = 7,4, 1,8$ Hz), 7,60-7,49 (2H, m), 7,33-7,17 (5H, m), 7,15-7,09 (3H, m), 6,90-6,86 (2H, m), 4,55 (2H, s). CL/EM (método C): 416 (M + H) $^+$. HPLC (método F), tR 4,15 min (pureza: 94,6 %).

Ejemplo 59: 3-(2-fluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol

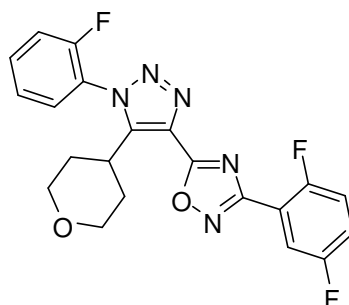
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 25** (174 mg; 0,6 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (111 mg; 0,72 mmol), para obtener el **ejemplo 59** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,26-8,18 (1H, m), 7,71-7,64 (1H, m), 7,58-7,50 (2H, m), 7,49-7,26 (4H, m), 4,04 (2H, dd, *J* = 11,6, 4,2 Hz), 3,42 (3H, t, *J* = 11,9 Hz), 2,44-2,31 (2H, m), 1,66 (2H, d, *J* = 12,8 Hz). CL/EM (método C): 410 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,68 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 60: 4-(3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)morfolina

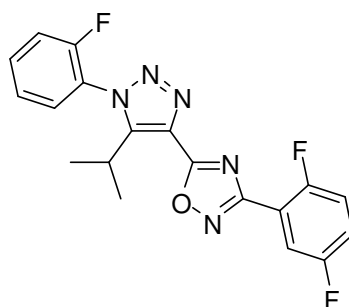
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-3-(morfolinometil)bencimidamida (Aurora; 174 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 60** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,70 (2H, m), 8,09 (1H, s), 7,98 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,65-7,49 (3H, m), 7,45 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,40-7,35 (3H, m), 7,19 (1H, t, *J* = 9,6 Hz), 3,72 (4H, t, *J* = 4,5 Hz), 3,56 (2H, s), 2,47 (4H, t, *J* = 4,5 Hz); CL/EM (método C): 484 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,44 min (pureza: 98,1 %).

Ejemplo 61: 4-(1-(2-fluorofenil)-4-{3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina

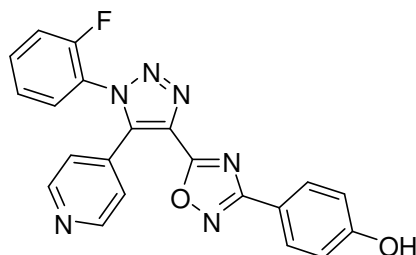
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 41** (161 mg; 0,74 mmol), para obtener el **ejemplo 61** como un sólido blanquecino (221 mg; 71 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,71 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,08 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,64-7,53 (2H, m), 7,51 (1H, t, *J* = 8,1 Hz), 7,43-7,36 (2H, m), 7,36-7,33 (2H, m), 7,19 (1H, t, *J* = 9,6 Hz), 5,42 (2H, s); CL/EM (método C): 466 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,09 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 62: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 25** (174 mg; 0,6 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencimidamida (JRD-Fluorochemical; 123 mg; 0,72 mmol) para obtener el **ejemplo 62** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,94-7,89 (1H, m), 7,71-7,64 (1H, m), 7,52 (1H, td, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,46-7,36 (2H, m), 7,27-7,20 (2H, m), 4,04 (2H, dd, J = 11,7, 4,3 Hz), 3,47-3,36 (3H, m), 2,32 (2H, cd, J = 12,5, 4,4 Hz), 1,70-1,62 (2H, m). CL/EM (método C): 428 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,78 min (pureza: 99,4 %).

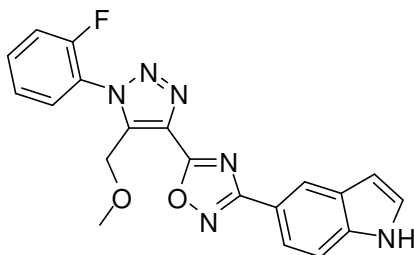
Ejemplo 63: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 26** (149 mg; 0,6 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencimidamida (JRD-Fluorochemical; 123 mg; 0,72 mmol) para obtener el **ejemplo 63** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,95-7,89 (1H, m), 7,68-7,61 (1H, m), 7,52 (1H, td, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,43-7,32 (2H, m), 7,26-7,20 (2H, m), 3,41-3,32 (1H, m), 1,45 (6H, d, J = 7,1 Hz). CL/EM (método C): 386 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 4,10 min (pureza: 99,4 %).

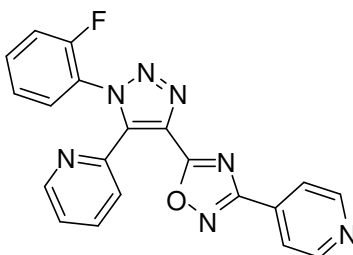
Ejemplo 64: 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenol

20 A una solución del **ejemplo 48** (120 mg; 0,29 mmol) en tolueno (9 ml) se añadió AlCl₃ (280 mg; 2,1 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 2 M acuoso hasta que se observó un precipitado significativo. La mezcla se agitó durante 1 hora y se dejó reposar durante 18 horas y el sólido se eliminó por filtración y se secó hasta obtener el **ejemplo 64** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,19 (1H, s), 8,72-8,69 (2H, m), 7,87 (1H, td, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,82-7,77 (2H, m), 7,72-7,65 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,47 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,95-6,90 (2H, m); CL/EM (método C): 401 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,05 min (pureza: 97,1 %).

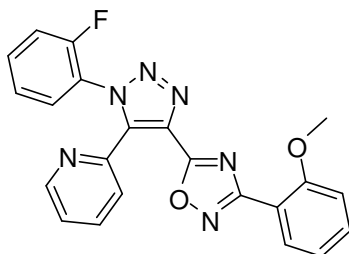
25

Ejemplo 65: 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol

A una solución del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) en ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (80,5 mg; 0,42 mmol) seguido del **compuesto intermedio 20** (63 mg; 0,36 mmol) en un vial de MO. La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se añadió piridina anhidro (2 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. Esta reacción se llevó a cabo dos veces. Las mezclas de reacción combinadas se evaporaron y 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 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 65** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,55 (1H, s), 8,35 (1H, sa), 8,06 (1H, dd, *J* = 8,5, 1,4Hz), 7,65-7,59 (2H, m), 7,52 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,42-7,34 (2H, m), 7,30 (1H, t, *J* = 2,8 Hz), 6,71-6,68 (1H, m), 5,04 (2H, s), 3,32 (3H, s). CL/EM (método C): 391 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,67 min (pureza: 97,9 %).

Ejemplo 66: 2-[1-(2-fluorofenil)-4-(3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

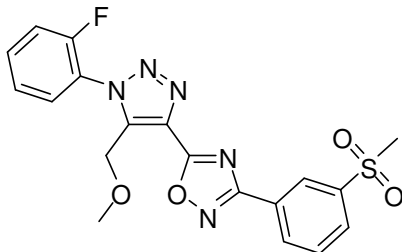
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 53** (187 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxiisonicotinimidamida (Flochem, 98,7 mg; 0,72 mmol), para obtener el **ejemplo 66** como un sólido de color marrón claro. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,82-8,78 (2H, m), 8,52 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,99-7,85 (4H, m), 7,72-7,66 (1H, m), 7,54-7,46 (1H, m), 7,42-7,32 (2H, m), 7,12 (1H, t, *J* = 9,2 Hz). CL/EM (método C): 386 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,27 min (pureza: 95,2 %).

Ejemplo 67: 2-[1-(2-fluorofenil)-4-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 53** (187 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-2-metoxibencimidamida (Enamine; 119 mg; 0,72 mmol) para obtener el **ejemplo 67** como un sólido de color marrón. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,48 (1H, ddd, *J* = 4,8, 1,8, 1,0 Hz), 8,14 (1H, dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz), 8,00 (1H, dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz), 7,85 (1H, td, *J* = 7,8, 1,8 Hz), 7,70 (1H, td, *J* = 7,6,

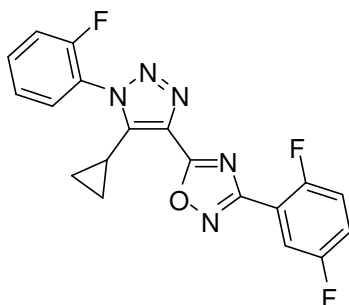
1,7 Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,36-7,29 (2H, m), 7,13-7,05 (3H, m), 3,99 (3H, s). CL/EM (método C): 415 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,62 min (pureza: 97,3 %).

Ejemplo 68: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol



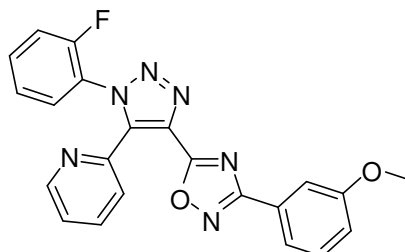
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 65**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) y el **compuesto intermedio 40** (77 mg; 0,36 mmol). La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el **ejemplo 68** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,78-8,76 (1H, m), 8,53-8,48 (1H, m), 8,16-8,12 (1H, m), 7,77 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,66-7,59 (2H, m), 7,43-7,34 (2H, m), 4,99 (2H, s), 3,31 (3H, s), 3,14 (3H, s); CL/EM (método C): 430 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,29 min (pureza: 99,7 %).
- 10

Ejemplo 69: 5-[5-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 22** (149 mg; 0,6 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencimidamida (JRD-Fluorochemical; 123 mg; 0,72 mmol) para obtener el **ejemplo 69** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,98-7,92 (1H, m), 7,66-7,56 (2H, m), 7,43-7,33 (2H, m), 7,26-7,20 (2H, m), 2,13-2,05 (1H, m), 1,12-1,02 (2H, m), 0,91-0,84 (2H, m). CL/EM (método C): 384 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 4,24 min (pureza: 99,5 %).

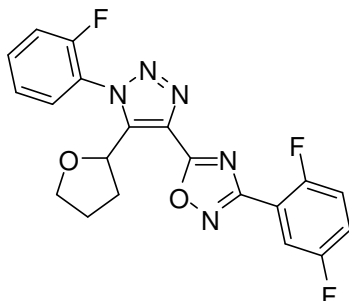
Ejemplo 70: 2-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina



- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 53** (187 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-3-metoxibencimidamida (Aurora; 119 mg; 0,72 mmol) para obtener el **ejemplo 70** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,51-8,48 (1H, m), 7,99 (1H,

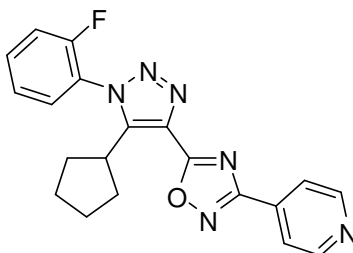
d, $J = 7,9$ Hz), 7,87 (1H, td, $J = 7,8, 1,8$ Hz), 7,74-7,66 (3H, m), 7,52-7,45 (1H, m), 7,42-7,29 (3H, m), 7,14-7,02 (2H, m), 3,88 (3H, s). CL/EM (método C): 415 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 4,10 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 71: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(tetrahidofuran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol



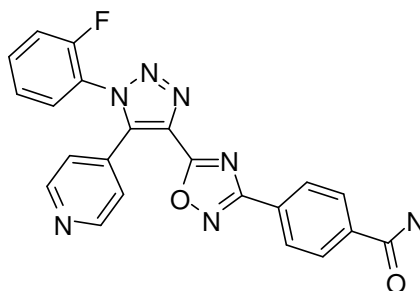
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 23** (166 mg; 0,6 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencimidamida (JRD-Fluorochemical; 123 mg; 0,72 mmol) para obtener el **ejemplo 71** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,93-7,87 (1H, m), 7,64-7,52 (2H, m), 7,39-7,28 (2H, m), 7,27-7,19 (2H, m), 5,56 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,76 (1H, td, $J = 7,8, 5,4$ Hz), 3,49 (1H, c, $J = 7,5$ Hz), 2,58-2,49 (1H, m), 2,17-1,92 (3H, m). CL/EM (método C): 414 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 4,19 min (pureza: 99,9 %).

Ejemplo 72: 4-{5-[5-ciclopentil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 49**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 21** (83 mg; 0,3 mmol) y N'-hidroxiisonicotinimidamida (Fluorochem; 41 mg; 0,36 mmol) para obtener el **ejemplo 72** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,83 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,07-8,02 (2H, m), 7,68-7,61 (1H, m), 7,57-7,50 (1H, m), 7,45-7,33 (2H, m), 3,21 (1H, quintete, $J = 9,1$ Hz), 2,22-2,09 (2H, m), 2,06-1,92 (4H, m), 1,73-1,65 (2H, m). CL/EM (método C): 377 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,93 min (pureza: 97,7 %).

Ejemplo 73: 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

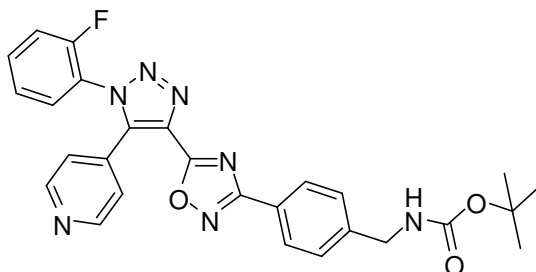


20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 27** (132 mg; 0,72 mmol), para obtener

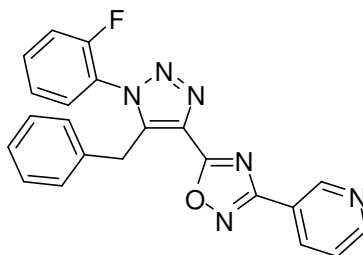
el **ejemplo 73** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76 (2H, d, *J* = 5,3 Hz), 8,16 (1H, s), 8,14-8,01 (3H, m), 7,92 (1H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,77-7,69 (1H, m), 7,66-7,45 (5H, m). CL/EM (método C): 428 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 3,02 min (pureza: 94,6 %).

5 **Ejemplo 74:** (4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)carbamato de terc-butilo



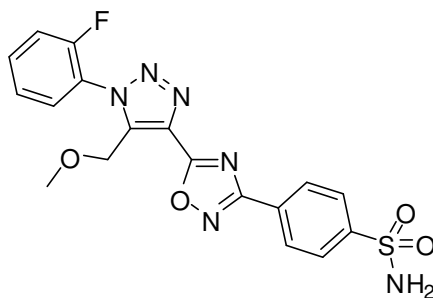
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 28** (195 mg; 0,72 mmol), para obtener el **ejemplo 74** como un sólido blanquecino (316 mg; 92 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,72 (2H, dd, *J* = 4,5, 1,7 Hz), 8,06 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,63-7,52 (2H, m), 7,41-7,33 (4H, m), 7,22-7,15 (1H, m), 4,92 (1H, s), 4,39 (2H, d, *J* = 6,1 Hz), 1,47 (9H, s). CL/EM (método C): 514 (M + H)⁺. HPLC (método F), t_R 3,63 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 75: 3-{5-[5-bencil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



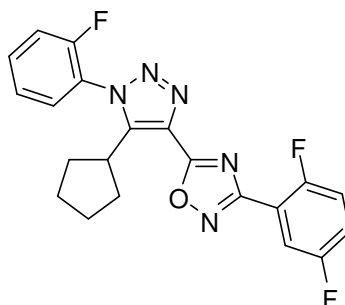
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 24** (178 mg; 0,6 mmol) y N'-hidroxinicotinimidamida (Tyger, 98 mg; 0,72 mmol), para obtener el **ejemplo 75** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 9,41 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 8,78 (1H, dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz), 8,46 (1H, dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz), 7,61-7,54 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,33-7,26 (1H, m), 7,28-7,19 (2H, m), 7,15-7,09 (3H, m), 6,90-6,85 (2H, m), 4,56 (2H, s). CL/EM (método C): 399 (M + H)⁺. HPLC (método F), t_R 3,67 min (pureza: 97,6 %).

20 **Ejemplo 76:** 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benceno-sulfonamida



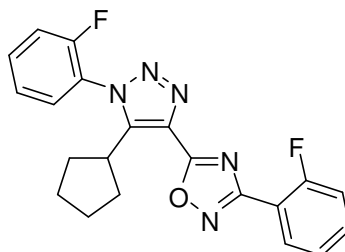
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (150 mg; 0,6 mmol) y el **compuesto intermedio 29** (155 mg; 0,72 mmol), para obtener el **ejemplo 76** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,41-8,35 (2H, m), 8,12-8,08 (2H, m), 7,89-7,78 (2H, m), 7,71-7,65 (1H, m), 7,62 (2H, s), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,99 (2H, s), 3,23 (3H, s). CL/EM (método C): 431 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,14 min (pureza: 94,1 %).

Ejemplo 77: 5-[5-ciclopentil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



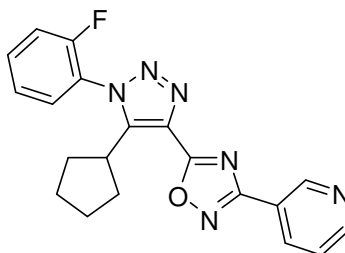
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 49**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 21** (83 mg; 0,3 mmol) y 2,5-difluoro-N'-hidroxibencimidamida (JRD-Fluorochemical, 62 mg; 0,36 mmol). 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 y se secó para obtener el **ejemplo 77** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,93-7,87 (1H, m), 7,67-7,61 (1H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,43-7,33 (2H, m), 7,27-7,18 (2H, m), 3,19 (1H, quintete, J = 9,3 Hz), 2,25-2,07 (2H, m), 2,06-1,89 (4H, m), 1,73-1,58 (2H, m). CL/EM (método C): 412 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 4,57 min (pureza: 97,1 %).

Ejemplo 78: 5-[5-ciclopentil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 49**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 21** (83 mg; 0,3 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (46 mg; 0,36 mmol) para obtener el **ejemplo 78** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,20 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,67-7,59 (1H, m), 7,57-7,49 (2H, m), 7,44-7,23 (4H, m), 3,18 (1H, quintete, J = 8,8 Hz), 2,25-2,10 (2H, m), 2,09-1,88 (4H, m), 1,71-1,59 (2H, m). CL/EM (método C): 394 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 4,53 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 79: 3-{5-[5-ciclopentil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina

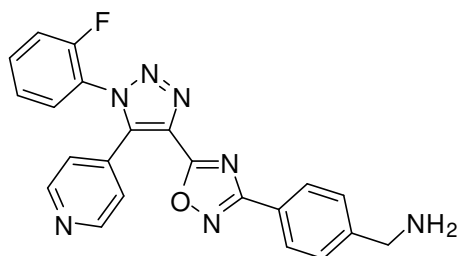


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 49**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 21** (83 mg; 0,3 mmol) y N'-

hidroxinicotinimidamida (Tyger; 41 mg; 0,36 mmol) para obtener el **ejemplo 79** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 9,41 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,78 (1H, dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz), 8,47 (1H, dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz), 7,68-7,61 (1H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,48 (1H, dd, *J* = 8,0, 4,9 Hz), 7,45-7,32 (2H, m), 3,21 (1H, quintete, *J* = 9,2 Hz), 2,28-2,10 (2H, m), 2,09-1,87 (4H, m), 1,74-1,60 (2H, m). CL/EM (método C): 377 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 4,10 min (pureza: 96,9 %).

5

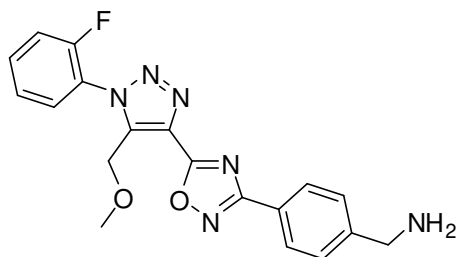
Ejemplo 80: clorhidrato de 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanamina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **ejemplo 55**, pero partiendo del **ejemplo 74** (128 mg; 0,245 mmol) para obtener el **ejemplo 80** como un sólido blanquecino (95,2 mg; 84 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,82 (2H, d, *J* = 5,4 Hz), 8,70 (3H, sa), 8,04 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,95-7,88 (1H, m), 7,78-7,70 (5H, m), 7,56-7,48 (2H, m), 4,14 (2H, d, *J* = 6,3 Hz). CL/EM (método C): 414 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,30 min (pureza: 97,4 %).

10

Ejemplo 81: 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanamina



15

Etapa 1: 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benilcarbamato de terc-butilo

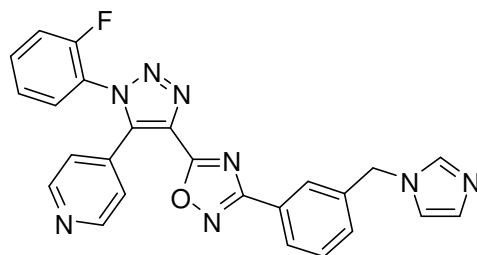
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (150 mg; 0,597 mmol) y el **compuesto intermedio 28**, para obtener el compuesto como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,17 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,66-7,58 (2H, m), 7,46-7,30 (4H, m), 4,99 (2H, s), 4,94 (1H, s), 4,41 (2H, d, *J* = 6,1 Hz), 3,30 (3H, s), 1,48 (9H, s). CL/EM (método C): 481 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,85 min (pureza: 99,1 %).

20

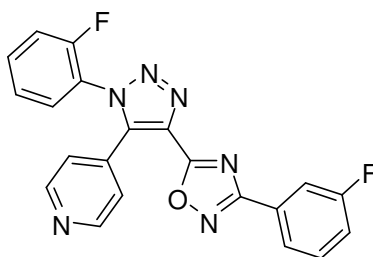
Etapa 2: 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanamina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **ejemplo 55**, pero partiendo de fluorofenil-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benilcarbamato de terc-butilo (103 mg; 0,214 mmol), obtenido en la etapa 1 para obtener el **ejemplo 81** como un sólido de color blanco (73 mg; 81 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,18 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,66-7,58 (2H, m), 7,47 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,44-7,32 (2H, m), 5,03-4,94 (2H, m), 3,97 (2H, s), 3,30 (3H, s). CL/EM (método C): 381 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,34 min (pureza: 95,5 %).

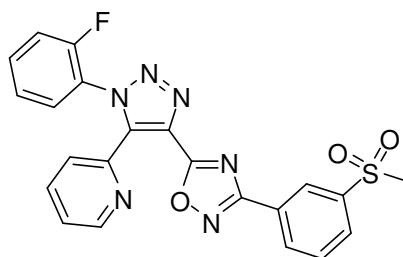
25

Ejemplo 82: 4-(1-(2-fluorofenil)-4-[3-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 3-((1H-imidazol-1-il)metil)-N'-hidroxibencimidamida (Aurora; 160 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 82** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,71 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, s), 7,64-7,53 (3H, m), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40-7,32 (3H, m), 7,30-7,23 (1H, m), 7,19 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,12 (1H, s), 6,93 (1H, s), 5,19 (2H, s). CL/EM (método C): 465 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 2,40 min (pureza: 98,6 %).

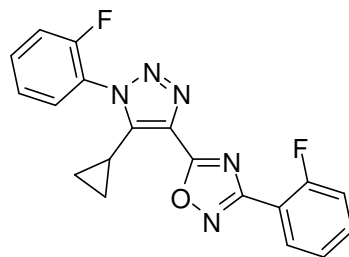
10 Ejemplo 83: 4-[1-(2-fluorofenil)-4-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 3-fluoro-N'-hidroxibencimidamida (Tyger, 114 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 83** como un sólido de color blanco (211 mg; 78 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,72 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,79 (1H, dt, J = 9,5, 2,0 Hz), 7,64-7,53 (2H, m), 7,50-7,43 (1H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,28-7,16 (2H, m). CL/EM (método C): 403 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,92 min (pureza: 98,8 %).

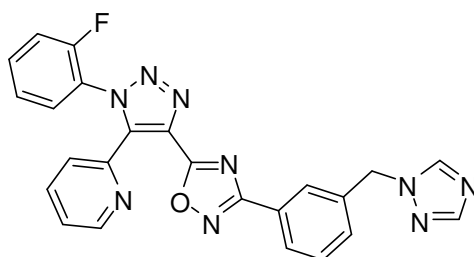
Ejemplo 84: 2-(1-(2-fluorofenil)-4-[3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 53** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 40** (157 mg; 0,74 mmol), para obtener el **ejemplo 84** como un sólido de color verde. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,59-8,55 (1H, m), 8,55-8,49 (1H, m), 8,39-8,34 (1H, m), 8,24-8,19 (1H, m), 8,15-8,11 (1H, m), 8,09-8,02 (1H, m), 7,98-7,90 (1H, m), 7,83-7,75 (1H, m), 7,73-7,65 (1H, m), 7,60-7,53 (1H, m), 7,53-7,43 (2H, m), 3,36 (3H, s). CL/EM (método C): 463 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,64 min (pureza: 99,5 %).

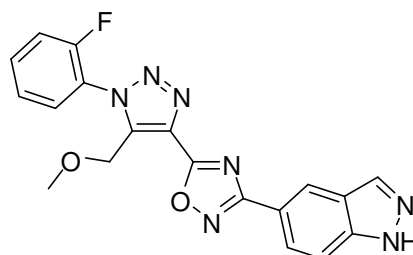
25

Ejemplo 85: 5-[5-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

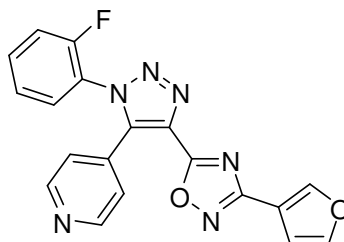
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 49**, con dos reacciones idénticas combinadas para su procesamiento, pero partiendo del **compuesto intermedio 22** (74 mg; 0,3 mmol) y el **compuesto intermedio 4** (46 mg; 0,36 mmol). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 85** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,27-8,20 (1H, m), 7,66-7,50 (3H, m), 7,43-7,22 (4H, m), 2,12-2,04 (1H, m), 1,11-1,01 (2H, m), 0,94-0,86 (2H, m). CL/EM (método C): 366 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 4,16 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 86: 2-(1-(2-fluorofenil)-4-{3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina

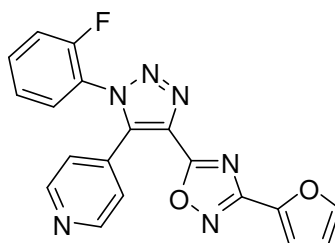
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 53** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 41** (160 mg; 0,74 mmol), para obtener el **ejemplo 86** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,12-8,04 (3H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,91 (1H, s), 7,80-7,53 (5H, m), 7,53-7,41 (2H, m), 5,59 (2H, s). CL/EM (método C): 466 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,44 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 87: 5-[5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-indazol

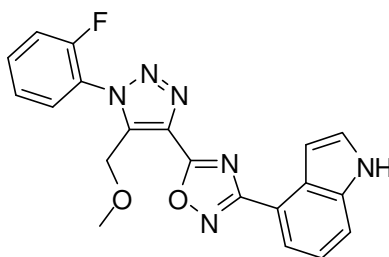
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 47**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (178 mg; 0,71 mmol) y el **compuesto intermedio 30** (123 mg; 0,71 mmol), para obtener el **ejemplo 87** como un sólido de color rojo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13,46 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91-7,76 (3H, m), 7,68 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,7 Hz), 5,02 (2H, s), 3,37-3,08 (3H, m). CL/EM (método C): 392 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,55 min (pureza: 92,3 %).

Ejemplo 88: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(3-furil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina

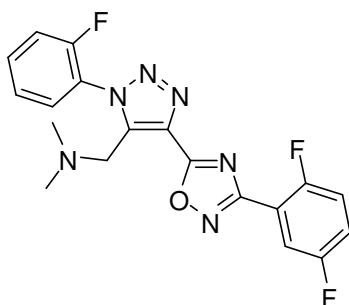
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 42** (93 mg; 0,74 mmol), para obtener el **ejemplo 88** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72-8,69 (2H, m), 8,12-8,11 (1H, m), 7,64-7,52 (3H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,34-7,31 (2H, m), 7,21-7,14 (1H, m), 6,92-6,89 (1H, m). CL/EM (método C): 375 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,55 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 89: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(2-furil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-furan-2-carboxamida (Tyger; 93 mg; 0,74 mmol). 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 89** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72-8,69 (2H, m), 7,63-7,53 (3H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,34-7,32 (2H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 6,58
15 (1H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz). CL/EM (método C): 375 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,51 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 90: 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol

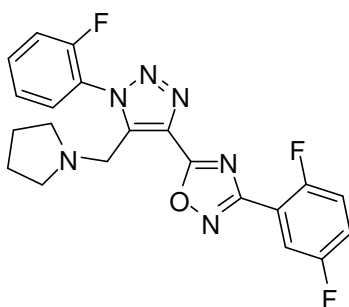
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 49**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) y el **compuesto intermedio 43** (63 mg; 0,36 mmol), para obtener el **ejemplo 90** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11,59 (1H, sa), 8,00 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,88 (1H, td, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,85-7,78 (1H, m), 7,75-7,64 (2H, m), 7,64 (1H, t, J = 2,8 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,16-7,13 (1H, m), 5,02 (2H, s, 2 H, s), 3,25 (3H, s). CL/EM (método C): 391 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,57 min (pureza: 95,8 %).

Ejemplo 91: 1-[4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N,N-dimetilmetanamina*Etapa 1: 5-(5-(bromometil)-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol*

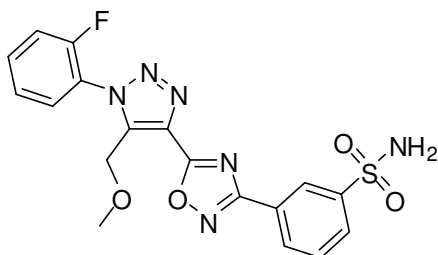
- 5 A una solución del **ejemplo 2** (314 mg; 0,879 mmol) en tetracloruro de carbono (15 ml) se añadió peróxido de benzoílo (21 mg; 0,088 mmol) y N-bromosuccinamida (343 mg; 1,93 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (352 mg; 91 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,95-7,88 (1H, m), 7,72-7,63 (2H, m), 7,49-7,36 (2H, m), 7,28-7,21 (2H, m), 4,90 (2H, s).

Etapa 2: 1-(4-(3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-N,N-dimetilmetanamina

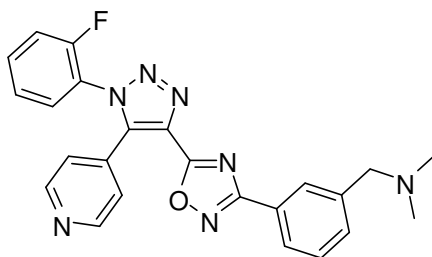
- 15 A una solución de 5-(5-(bromometil)-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol, obtenido en la etapa 1, (100 mg; 0,23 mmol) en THF (3 ml) se añadió clorhidrato de dimetilamina (37 mg; 0,459 mmol) y carbonato de potasio (76,2 mg; 0,76 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 × 20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 91** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,96-7,90 (1H, m), 7,64-7,55 (2H, m), 7,40-7,29 (2H, m), 7,28-7,20 (2H, m), 3,98 (2H, s), 2,11 (6H, s). CL/EM (método C): 401 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,61 min (pureza: 99,8 %).

Ejemplo 92: 3-(2,5-difluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 91**, pero utilizando pirrolidina en la etapa 2 (32,7 mg; 0,46 mmol) para obtener el **ejemplo 92** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,96-7,91 (1H, m), 7,62-7,53 (2H, m), 7,38-7,30 (2H, m), 7,27-7,21 (2H, m), 4,21 (2H, s), 2,43-2,31 (4H, m), 1,58-1,53 (4H, m). CL/EM (método C): 427 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,59 min (pureza: 97,4 %).

Ejemplo 93: 3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencenosulfonamida

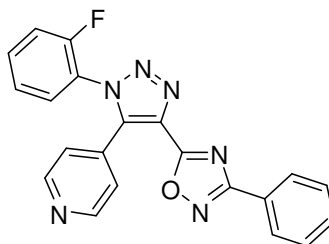
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 49**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) y el **compuesto intermedio 44** (77 mg; 0,36 mmol), para obtener el **ejemplo 93** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,61 (1H, s), 8,39 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,12 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,92-7,77 (3H, m), 7,73-7,62 (3H, m), 7,57 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 4,99 (2H, s), 3,23 (3H, s). CL/EM (método C): 431 (M+H)⁺. HPLC (método E), t_R 3,45 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 94: 1-(3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilmetanamina**Etapa 1: 3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído**

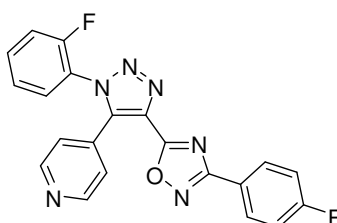
15 A una solución de cloruro de oxalilo (1,83 ml; 3,67 mmol; 2 M en DCM) en DCM (75 ml), a -78 °C, se añadió DMSO (780 µl, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió mediante jeringa una suspensión del **ejemplo 111** (1,52 g; 3,67 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió trietilamina (2,224 g; 22 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -78 °C. La mezcla se dejó atemperar hasta temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+M de Biotage que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,34 g; 88 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10,17 (1H, s), 8,77 (2H, dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz), 8,54-8,50 (1H, m), 8,31 (1H, dt, *J* = 7,7, 1,44 Hz), 8,18 (1H, dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz), 7,96-7,82 (2H, m), 7,77-7,70 (1H, m), 7,63 (2H, dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz), 7,59-7,48 (2H, m).

Etapa 2: 1-(3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina

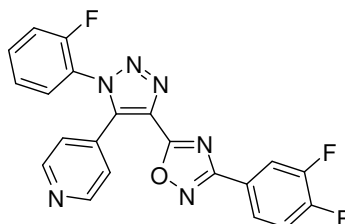
25 A una solución de 3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido en la etapa 1, (100 mg; 0,24 mmol) en MeOH (3,0 ml) y DCM (1,0 ml) se añadió clorhidrato de dimetilamina (39,5 mg; 0,48 mmol) y ácido acético (75 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se trató con cianoborhidruro sódico (17 mg; 0,27 mmol), se agitó durante 16 horas y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 94** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,93-7,84 (2H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz), 7,58-7,47 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,21 (6H, s). CL/EM (método C): 442 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,16 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 95: 4-[1-(2-fluorofenil)-4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

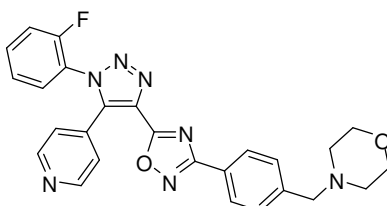
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxibencimidamida (Apollo; 101 mg; 0,74 mmol) para obtener el ejemplo 95 como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,70 (2H, m), 8,11-8,08 (2H, m), 7,63-7,45 (5H, m), 7,39-7,34 (3H, m), 7,22-7,15 (1H, m). CL/EM (método C): 385 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,69 min (pureza: 98,8 %).

Ejemplo 96: 4-[1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 4-fluoro-N'-hidroxibencimidamida (Apollo; 114 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 96** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,70 (2H, m), 8,12-8,06 (2H, m), 7,65-7,51 (2H, m), 7,40-7,33 (3H, m), 7,22-7,14 (3H, m). CL/EM (método C): 403 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,73 min (pureza: 99,0 %).

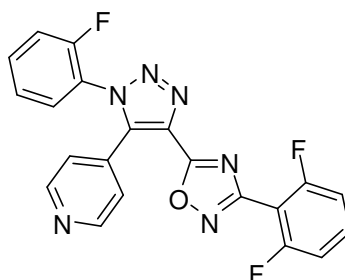
Ejemplo 97: 4-[4-[3-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 3,4-difluoro-N'-hidroxibencimidamida (JRD-Fluorochemical; 127 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 97** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,75-8,71 (2H, m), 7,95-7,83 (2H, m), 7,64-7,51 (2H, m), 7,40-7,23 (4H, m), 7,23-7,14 (1H, m). CL/EM (método C): 421 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,81 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 98: 4-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)morfolina

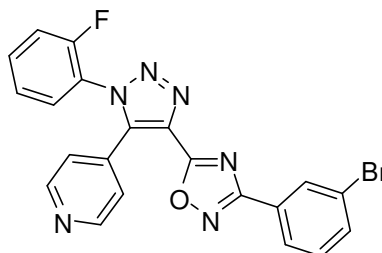
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-4-(morfolinometil)bencimidamida (Aurora; 174 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 98** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,69 (2H, m), 8,05 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,64-7,51 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40-7,34 (3H, m), 7,23-7,15 (1H, m), 3,72 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,56 (2H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,5 Hz). CL/EM (método C): 484 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 2,19 min (pureza: = 99,4 %).

Ejemplo 99: 4-[4-[3-(2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina



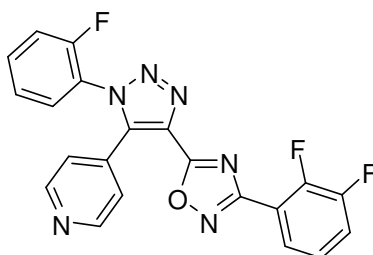
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 5** (127 mg; 0,74 mmol), para obtener el **ejemplo 99** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,70-8,67 (2H, m), 7,63-7,45 (3H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,23-7,15 (1H, m), 7,11-7,01 (2H, m). CL/EM (método C): 421 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,55 min (pureza: 98,2 %).

Ejemplo 100: 4-[4-[3-(3-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina



15
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 3-bromo-N'-hidroxibencimidamida (Enamine; 158 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 100** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73 (2H, dd, J = 4,6, 1,6 Hz), 8,27 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,02 (1H, dt, J = 7,8, 1,3 Hz), 7,67-7,52 (3H, m), 7,40-7,34 (4H, m), 7,23-7,14 (1H, m). CL/EM (método C): 463 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 4,02 min (pureza: 98,4 %).

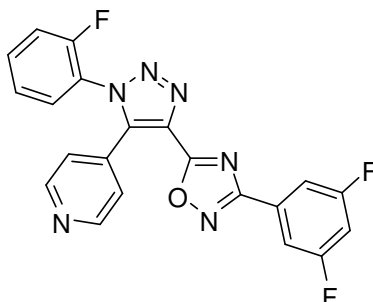
Ejemplo 101: 4-[4-[3-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 2,3-difluoro-N'-hidroxibencimidamida (JRD-Fluorochemical; 127 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 101** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73-

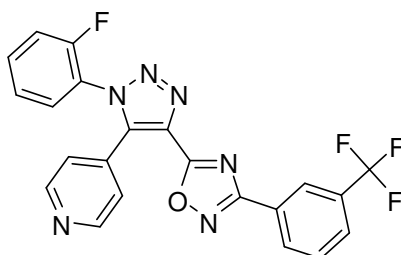
8,71 (2H, m), 7,87-7,82 (1H, m), 7,64-7,53 (2H, m), 7,39-7,30 (4H, m), 7,27-7,16 (2H, m). CL/EM (método C): 421 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,60 min (pureza: 98,3 %).

Ejemplo 102: 4-[4-[3-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina



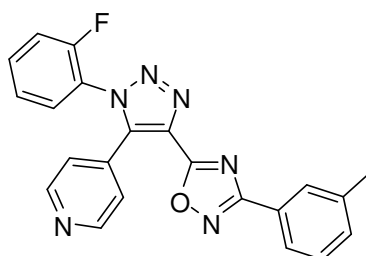
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 3,5-difluoro-N'-hidroxibencimidamida (JRD-Fluorochemical; 127 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 102** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,75-8,72 (2H, m), 7,66-7,54 (4H, m), 7,40-7,32 (3H, m), 7,22-7,15 (1H, m), 6,97 (1H, tt, J = 8,7, 2,4 Hz). CL/EM (método C): 421 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,74 min (pureza: 98,5 %).

10 **Ejemplo 103: 4-(1-(2-fluorofenil)-4-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina**



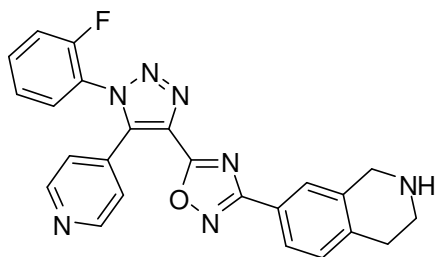
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-3-(trifluorometil)bencimidamida (JRD-Fluorochemical; 151 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 103** como un sólido de color blanco (246 mg; 81 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,75-8,72 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,66-7,53 (3H, m), 7,40-7,33 (3H, m), 7,22-7,15 (1H, m). CL/EM (método C): 453 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,88 min (pureza: 97,8 %).

Ejemplo 104: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina



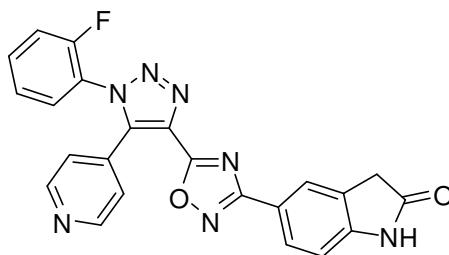
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-3-metilbencimidamida (110 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 104** como un sólido de color blanco (249 mg; 93 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,95 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,64-7,53 (2H, m), 7,40-7,31 (5H, m), 7,21-7,14 (1H, m), 2,43 (3H, s). CL/EM (método C): 399 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,99 min (pureza: 99,8 %).

Ejemplo 105: 7-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina



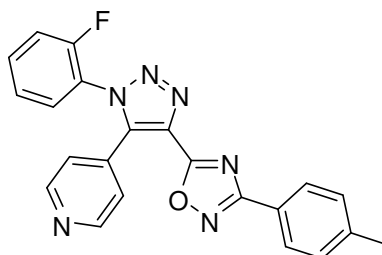
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 108**, pero partiendo del **compuesto intermedio 37** (140 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 105** como un sólido de color marrón. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,69 (2H, m), 7,87-7,81 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,63-7,52 (2H, m), 7,39-7,33 (3H, m), 7,23-7,15 (2H, m), 4,08 (2H, s), 3,17 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,86 (2H, t, J = 5,9 Hz). CL/EM (método C): 440 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 2,13 min (pureza: 99,10 %).

10 **Ejemplo 106:** 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

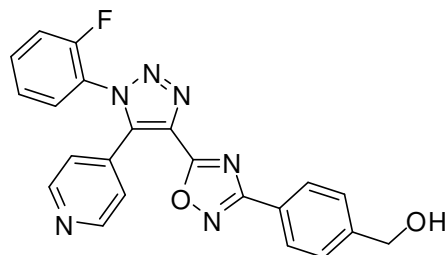


15 En un vial de microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y DMF (2 ml) y se añadió el **compuesto intermedio 45** (141 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial de MO se selló y la suspensión se calentó a 180 °C durante 20 min en un reactor de MO. El tolueno se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 106** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,71 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,97 (1H, s), 7,64-7,55 (3H, m), 7,39-7,33 (3H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,61 (2H, s). CL/EM (método C): 440 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 2,90 min (pureza: 98,9 %).

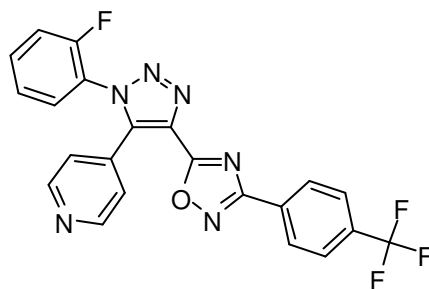
Ejemplo 107: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina



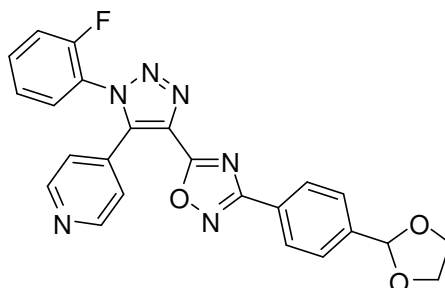
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (450 mg; 1,442 mmol) y N'-hidroxi-4-metilbencimidamida (Aldrich; 237 mg; 1,58 mmol) y carbonato de potasio (218 mg; 1,58 mmol) para obtener el **ejemplo 107** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,71 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,64-7,49 (2H, m), 7,39-7,34 (3H, m), 7,33-7,26 (2H, m), 7,25-7,15 (1H, m), 2,42 (2H, s). CL/EM (método C): 399 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,83 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 108: (4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol

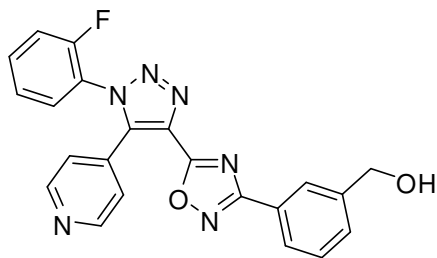
En un vial de microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 17** (661 mg; 2,12 mmol) en tolueno (3 ml) y DMF (2 ml) y se añadió el **compuesto intermedio 32** (352 mg; 2,12 mmol) seguido de carbonato de potasio (321 mg; 2,33 mmol). Se selló el vial de MO y la suspensión se calentó a 180 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre isopropanol (5 ml) y agua (5 ml). El volumen se redujo eliminando el solvente hasta que se produjo la precipitación y el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con isopropanol (3 × 10 ml), obteniéndose el **ejemplo 108** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 8,12-8,06 (2H, m), 7,63-7,52 (2H, m), 7,52-7,48 (2H, m), 7,38-7,35 (3H, m), 7,19 (1H, ddd, J = 9,7, 8,4, 1,3 Hz), 4,79 (2H, s). CL/EM (método C): 415 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,03 min (pureza: 95,8 %).

Ejemplo 109: 4-(1-(2-fluorofenil)-4-{3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina

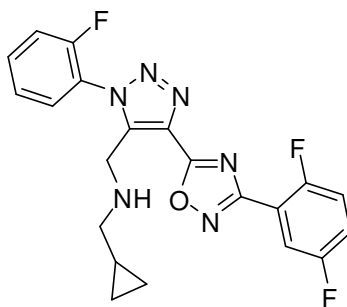
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-4-(trifluorometil)bencimidamida (Apollo; 151 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 109** como un sólido de color blanco (252 mg; 83 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,75-8,71 (2H, m), 8,23 (2H, d, J = 8,08 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,10 Hz), 7,64-7,53 (2H, m), 7,40-7,33 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 9,08 Hz); CL/EM (método C): 453 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,98 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 110: 4-[4-{3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

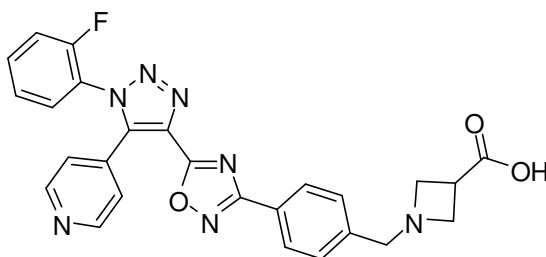
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 4-(1,3-dioxolan-2-il)-N'-hidroxibencimidamida (ASDI, 154 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 110** como un sólido de color blanco (232 mg; 76 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73-8,70 (2H, m), 8,12 (2H, d, J = 8,12 Hz), 7,64-7,51 (4H, m), 7,40-7,33 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 9,10 Hz), 5,88 (1H, s), 4,17-4,04 (4H, m); CL/EM (método C): 457 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 3,51 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 111: (3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 108**, pero partiendo del **compuesto intermedio 33** (352 mg; 2,12 mmol) para obtener el **ejemplo 111** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,70 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,05-7,95 (1H, m), 7,65-7,44 (4H, m), 7,42-7,31 (3H, m), 7,18 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 4,78 (2H, s). CL/EM (método C): 415 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,07 min (pureza: 95,9 %).

Ejemplo 112: 1-ciclopropil-N-{4-[3-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il}metil}metanamina

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 91**, pero utilizando ciclopropilmetilamina en la etapa 2 (134 mg; 1,71 mmol) para obtener el **ejemplo 112** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 7,91-7,85 (1H, m), 7,69-7,61 (2H, m), 7,45-7,34 (2H, m), 7,28-7,25 (2H, m), 4,23 (2H, s), 2,33 (2H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,82-0,73 (1H, m), 0,42-0,36 (2H, m), 0,00- menos 0,06 (2H, m). CL/EM (método C): 427 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,37 min (pureza: 96,2 %).

Ejemplo 113: ácido 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)azetidín-3-carboxílico**Etapas 1: 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído**

20 A una solución de cloruro de oxalilo (0,121 ml; 0,241 mmol; 2 M en DCM) en DCM (5 ml), a -78 °C, se añadió DMSO (51 µl; 0,724 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió mediante jeringa una suspensión del **ejemplo 108** (100 mg; 0,241 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió trietilamina (146 mg; 1,45 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -78 °C. La mezcla se dejó atemperar hasta temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage que se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco

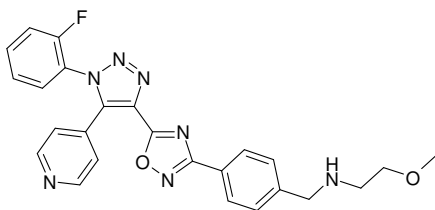
25

(97 mg; 96 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 10,10 (1H, s), 8,74 (2H, dd, *J* = 4,5, 1,7 Hz), 8,28 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,03-7,98 (2H, m), 7,64-7,53 (2H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,22-7,16 (1H, m).

Etapa 2: ácido 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)azetidin-3-carboxílico

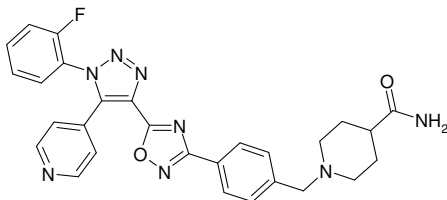
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, etapa 2, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido en la etapa 1, (100 mg; 0,24 mmol) y ácido azetidín-3-carboxílico (49 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 113** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76 (2H, d, *J* = 4,9 Hz), 8,00 (2H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,91 (1H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,82-7,64 (1H, m), 7,67-7,53 (4H, m), 7,52 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 4,01 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,65 (2H, s). CL/EM (método C): 498 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,19 min (pureza: 95,0 %).

Ejemplo 114: N-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metoxietanamina



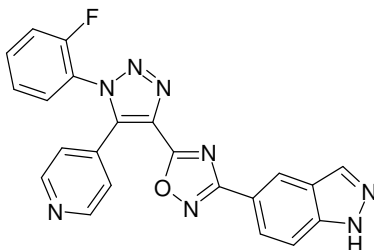
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y 2-metoxietanamina (36,4 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 114** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73-8,69 (2H, m), 8,05 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,66-7,52 (2H, m), 7,46 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,40-7,33 (3H, m), 7,18 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 3,88 (2H, s), 3,53 (2H, t, *J* = 5,1 Hz), 3,36 (3H, s), 2,82 (2H, t, *J* = 5,1 Hz). CL/EM (método C): 472 (M + H)⁺. HPLC (método F), t_R 3,07 min (pureza: 96,5 %).

20 **Ejemplo 115: 11-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)piperidin-4-carboxamida**



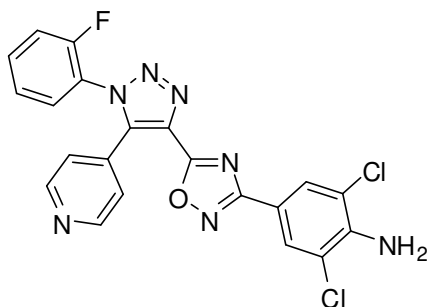
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y piperidin-4-carboxamida (62,2 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 115** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,78-8,71 (2H, m), 7,99-7,87 (3H, m), 7,77-7,69 (1H, m), 7,64-7,57 (2H, m), 7,56-7,47 (4H, m), 7,22 (1H, s), 6,73 (1H, s), 3,55 (2H, s), 2,84 (2H, d, *J* = 10,8 Hz), 2,09 (1H, t, *J* = 11,2 Hz), 1,98 (2H, t, *J* = 11,4 Hz), 1,73-1,53 (4H, m). CL/EM (método C): 525 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,12 min (pureza: 98,1 %).

30 **Ejemplo 116: 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indazol**



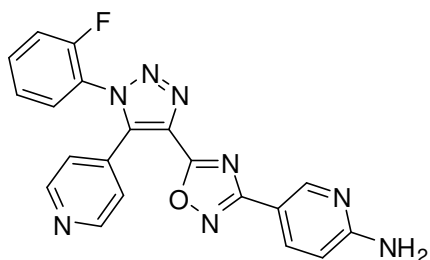
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 30** (129 mg; 0,74 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 116** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13,37 (1H, s), 8,73 (2H, dd, *J* = 4,56, 1,62 Hz), 8,43 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,74, 1,55 Hz), 7,87 (1H, td, *J* = 7,68, 1,70 Hz), 7,72-7,65 (2H, m), 7,58 (2H, dd, *J* = 4,55, 1,63 Hz), 7,51-7,43 (2H, m). CL/EM (método C): 425 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,09 min (pureza: 93,5 %).

Ejemplo 117: 2,6-dicloro-4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}anilina



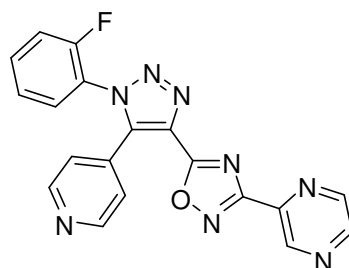
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 4-amino-3,5-dicloro-N'-hidroxibencimidamida (Apollo; 163 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 117** como un sólido blanquecino (230 mg; 73 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,71 (2H, m), 7,96 (2H, s), 7,63-7,51 (2H, m), 7,40-7,32 (3H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 4,81 (2H, sa). CL/EM (método C): 468 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR = 3,80 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 118: 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



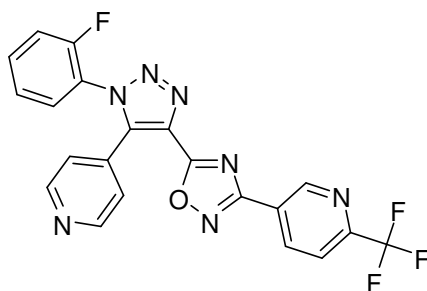
En un vial de microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y ACN (1 ml) y se añadió 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456; 113 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial de MO se selló y la suspensión se calentó a 180 °C durante 30 min en un reactor de MO. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. El sólido se eliminó por filtración y se redisolvió en solución acuosa de HCl 2 M. La solución se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y el precipitado se eliminó mediante filtración, se lavó con H₂O y se secó para obtener el **ejemplo 118** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,74 (2H, d ap., *J* = 5,2 Hz), 8,51 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,93-7,86 (2H, m), 7,77-7,68 (1H, m), 7,59 (2H, d ap., *J* = 5,2 Hz), 7,51 (2H, t ap., *J* = 8,5 Hz), 6,72 (2H, sa), 6,60 (1H, d, *J* = 8,8 Hz). CL/EM (método C): 401 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR = 2,14 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 119: 2-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}pirazina



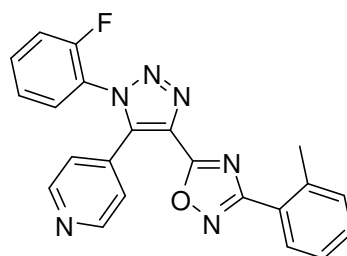
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (105 mg; 0,34 mmol) y N'-hidroxipirazina-2-carboximidamida (Fluorochem; 51 mg; 0,37 mmol) para obtener el **ejemplo 119** como un sólido blanquecino (96 mg; 73 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 9,33 (1H, d, *J* = 1,4 Hz), 8,78-8,72 (4H, m), 7,65-7,54 (2H, m), 7,40-7,33 (3H, m), 7,23-7,17 (1H, m). CL/EM (método C): 387 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR = 2,83 min (pureza: 95,2 %).

Ejemplo 120: 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-(trifluorometil)-piridina



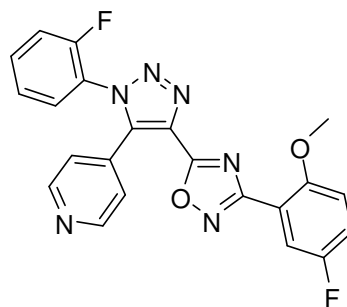
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (105 mg; 0,34 mmol) y N'-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinimidamida (Fluorochem; 76 mg; 0,37 mmol) para obtener el **ejemplo 120** como un sólido de color blanco (134 mg; 87 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 9,42 (1H, s), 8,75-8,72 (2H, m), 8,57 (1H, dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,64-7,54 (2H, m), 7,42-7,32 (3H, m), 7,23-7,16 (1H, m). CL/EM (método C): 454 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR = 3,69 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 121: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-2-metilbencimidamida (Enamine; 111 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 121** como un sólido de color blanco (213 mg; 80 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73-8,67 (2H, m), 8,01 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,63-7,52 (2H, m), 7,44-7,28 (6H, m), 7,23-7,12 (1H, m), 2,62 (3H, s). CL/EM (método C): 399 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR = 3,81 min (pureza: 99,1 %).

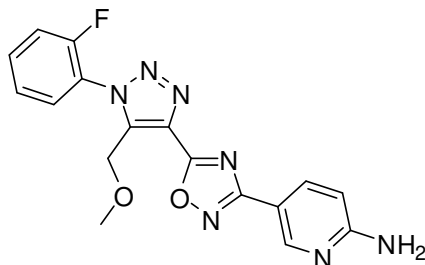
Ejemplo 122: 4-[4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 46** (111 mg; 0,74 mmol), para obtener el **ejemplo 122** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73-8,68 (2H, m), 7,81 (1H, dd, *J* = 9,0,

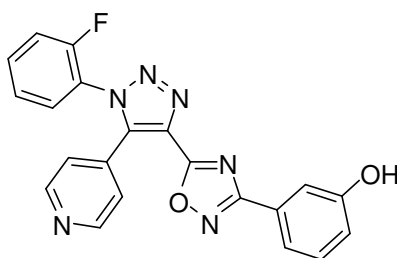
3,2 Hz), 7,63-7,51 (2H, m), 7,39-7,33 (3H, m), 7,22-7,15 (2H, m), 7,00 (1H, dd, $J = 9,1, 4,2$ Hz), 3,96 (3H, s). CL/EM (método C): 433 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR = 3,50 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 123: 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



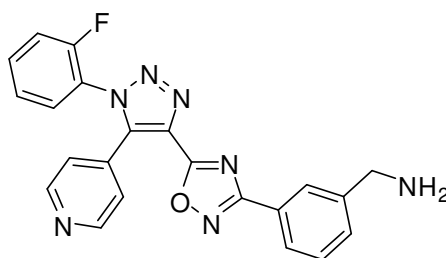
5 A una solución del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) en ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (81 mg; 0,42 mmol) seguido de 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456; 50 mg; 0,33 mmol) en un vial de MO. La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se añadió piridina anhidro (2 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en isopropanol (5 ml) y
 10 agua (5 ml). El volumen se redujo eliminando el solvente hasta que se produjo la precipitación y el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con isopropanol (3 x 10 ml) para obtener el **ejemplo 123** como un sólido de color marrón. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,70 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz), 7,88-7,77 (2H, m), 7,71-7,64 (1H, m), 7,56 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,75 (2H, s), 6,64 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,96 (2H, s), 3,21 (3H, s). CL/EM (método C): 368 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,23 min (pureza: 97,4 %).

15 **Ejemplo 124: 3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenol**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 108**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 34** (118 mg; 0,74 mmol), para obtener
 20 el **ejemplo 124** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,98 (1H, sa), 8,77-8,73 (2H, m), 7,94-7,86 (1H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,51 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,47-7,36 (3H, m), 7,04-7,00 (1H, m). CL/EM (método C): 399 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,19 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 125: clorhidrato de 1-(3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanamina



25 *Etapas 1: (3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina de terc-butilo*

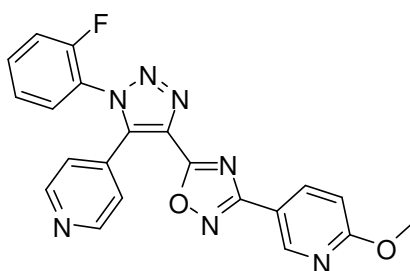
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 116**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 54** (196 mg; 0,72 mmol), y se aisló como

un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,75-8,71 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,01-7,96 (1H, m), 7,65-7,52 (2H, m), 7,48-7,42 (2H, m), 7,41-7,34 (3H, m), 7,19 (1H, t ap., J = 9,1 Hz), 4,91 (1H, sa), 4,40 (2H, da, J = 6,0 Hz), 1,48 (9H, s). CL/EM (método C): 514 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,74 min (pureza: 99,7 %).

Etapa 2: clorhidrato de 1-(3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanamina

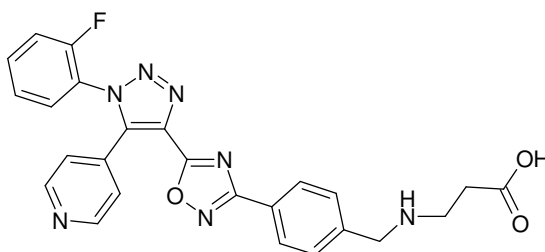
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **ejemplo 55** pero partiendo de 3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzilcarbamato de *terc*-butilo, obtenido en la etapa 1, (190 mg; 0,361 mmol) para obtener el **ejemplo 125** como un sólido de color blanco (147 mg; 90 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,85-8,81 (2H, m), 8,53 (3H, s), 8,21 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,92 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,81-7,69 (4H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,56-7,48 (2H, m), 4,18 (2H, c, J = 5,9 Hz). CL/EM (método C): 414 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 2,82 min (pureza: 99,0 %).
- 10

Ejemplo 126: 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-metoxipiridina

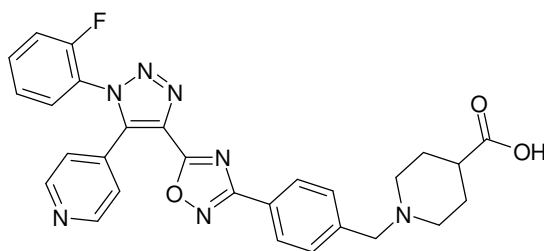


- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 108**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y N'-hidroxi-6-metoxinicotinimidamida (Aurora; 123 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 126** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77-8,74 (2H, m), 8,25 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,91 (1H, td, J = 7,6, 1,7 Hz), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,6, 1,6 Hz), 7,52 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,98 (3H, s). CL/EM (método C): 416 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,49 min (pureza: 95,4 %).

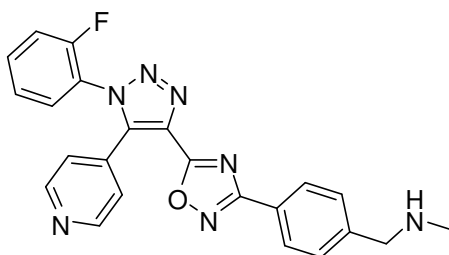
- 20 **Ejemplo 127: N-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alanina**



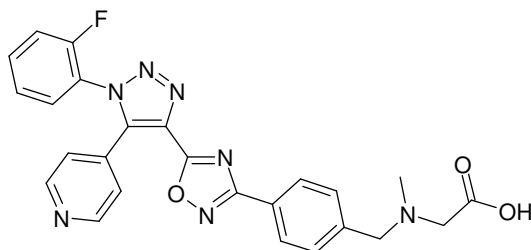
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y β-alanina (43,2 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 127** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (1H, td, J = 7,6, 1,7 Hz), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,45 (2H, m), 3,87 (2H, s), 2,81-2,68 (2H, m), 2,39 (2H, t, J = 6,7 Hz). CL/EM (método C): 484 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 2,83 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 128: ácido 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-bencil)piperidin-4-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y ácido piperidin-4-carboxílico (62,6 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 128** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,97-7,88 (3H, m), 7,73 (1H, c, J = 6,9 Hz), 7,61 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,55-7,48 (4H, m), 3,56 (2H, s), 2,78 (2H, d, J = 10,9 Hz), 2,27-2,18 (1H, m), 2,05 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,61 (2H, m). CL/EM (método C): 526 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,20 min (pureza: 97,7 %).

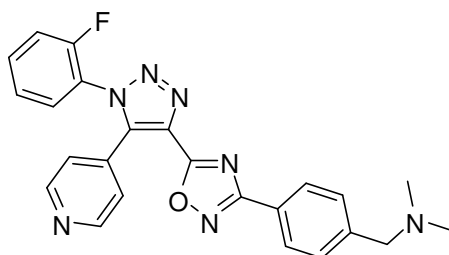
Ejemplo 129: 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)-N-metilmetanamina

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y clorhidrato de metilamina (32,7 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 129** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76-8,73 (2H, m), 7,97-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,64-7,49 (6H, m), 3,76 (2H, s), 2,31 (3H, s). CL/EM (método C): 428 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,14 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 130: N-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

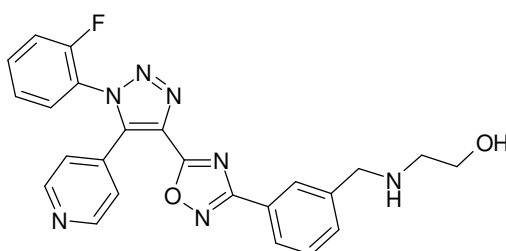
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y ácido 2-(metilamino)acético (43,2 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 130** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76-8,73 (2H, m), 7,97 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,93-7,88 (1H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,63-7,58 (2H, m), 7,61-7,47 (4H, m), 3,78 (2H, s), 3,26 (2H, s), 2,32 (3H, s). CL/EM (método C): 484 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,36 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 131: 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)-N,N-dimetilmetanamina



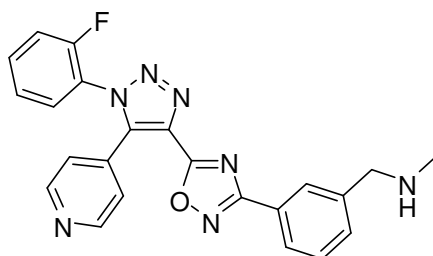
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (39,5 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 131** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,62 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, td, J = 7,6, 1,7 Hz), 7,63-7,56 (1H, m), 7,48 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,42-7,35 (4H, m), 3,38 (2H, s), 2,08 (6H, s). CL/EM (método C): 442 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,14 min (pureza: 94,2 %).

10 **Ejemplo 132:** 2-[(3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-amino]etanol formato

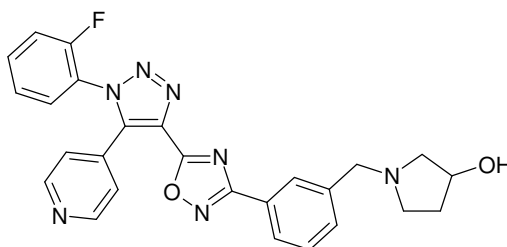


15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (100 mg; 0,24 mmol) y 2-aminoetanol (29,6 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 132** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,63-8,60 (2H, m), 8,13 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,82-7,73 (2H, m), 7,63-7,56 (1H, m), 7,54-7,36 (6H, m), 3,78 (2H, s), 3,42 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,56 (2H, t, J = 5,8 Hz). CL/EM (método C): 458 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,11 min (pureza: 97,9 %).

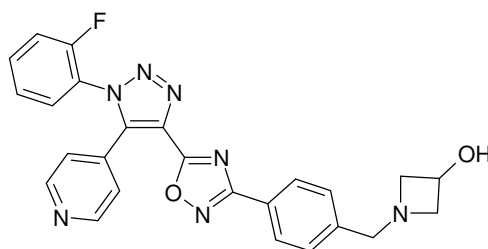
20 **Ejemplo 133:** 1-(3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)-N-metilmetanamina formato



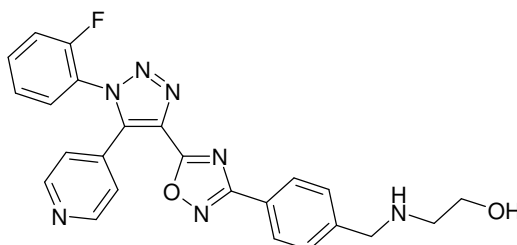
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (100 mg; 0,24 mmol) y clorhidrato de metilamina (32,7 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 133** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,74 (2H, dd, J = 4,49, 1,64 Hz), 8,28 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,92-7,86 (2H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,65-7,55 (3H, m), 7,50 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,93 (2H, s), 2,40 (3H, s). CL/EM (método C): 428 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,13 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 134: 1-(3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)pirrolidin-3-ol

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (100 mg; 0,24 mmol) y 3-pirrolidinol (32,7 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 134** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76-8,73 (2H, m), 7,97 (1H, s), 7,96-7,84 (2H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz), 7,59-7,49 (4H, m), 4,74 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 4,29-4,21 (1H, m), 3,75-3,63 (2H, m), 2,75 (1H, dd, *J* = 9,6, 6,2 Hz), 2,63 (1H, c, *J* = 7,8 Hz), 2,51-2,45 (1H, m), 2,36 (1H, dd, *J* = 9,6, 3,8 Hz), 2,10-1,99 (1H, m), 1,64-1,55 (1H, m). CL/EM (método C): 484 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,13 min (pureza: 97,8 %).

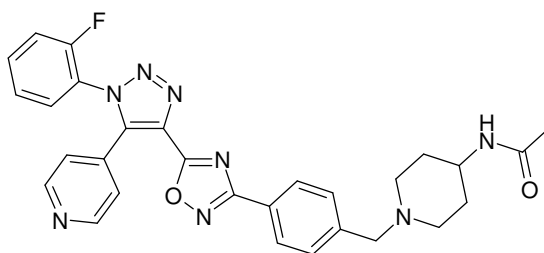
Ejemplo 135: 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)azetidín-3-ol

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y 3-azetidínol (35,4 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 135** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz), 7,97-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz), 7,57-7,47 (4H, m), 5,35 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 4,27-4,19 (1H, m), 3,67 (2H, s), 3,55 (2H, dd, *J* = 7,4, 5,8 Hz), 2,83 (2H, t, *J* = 6,6 Hz). CL/EM (método C): 470 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,13 min (pureza: 98,2 %).

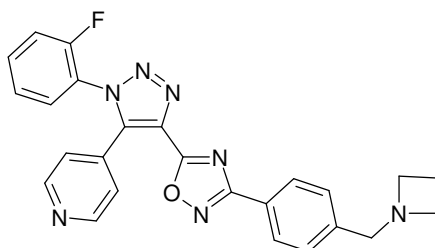
Ejemplo 136: 2-[(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)amino]etanol

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y 2-aminoetanol (29,6 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 136** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz), 7,96-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz), 7,57 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,51 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 4,52 (1H, s), 3,83 (2H, s), 3,51 (2H, c, *J* = 5,1 Hz), 2,62 (2H, t, *J* = 5,8 Hz). CL/EM (método C): 458 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,10 min (pureza: 99,9 %).

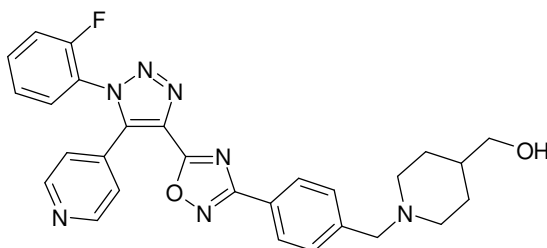
30

Ejemplo 137: N-[1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il]-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)piperidin-4-il]acetamida

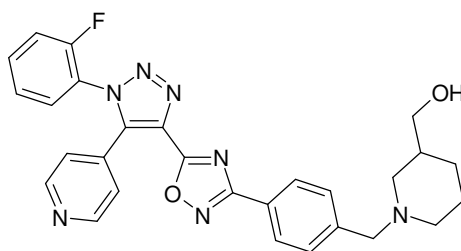
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y N-(piperidin-4-il)acetamida (69 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 137** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76-8,73 (2H, m), 7,96 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,94-7,88 (1H, m), 7,78-7,68 (2H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,56-7,48 (4H, m), 3,56 (3H, m), 2,78 (2H, d, J = 11,1 Hz), 2,06 (2H, t, J = 11,3 Hz), 1,81 (3H, s), 1,73 (2H, d, J = 12,3 Hz), 1,43 (2H, t, J = 11,6 Hz). CL/EM (método C): 539 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,13 min (pureza: 99,9 %).

Ejemplo 138: 4-[4-{3-[4-(azetidina-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

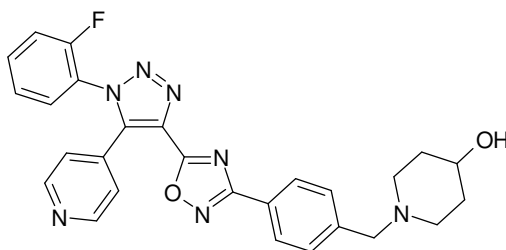
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y clorhidrato de azetidina (45,4 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 138** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, J = 4,6, 1,6 Hz), 7,96-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,6, 1,6 Hz), 7,51 (4H, t, J = 8,1 Hz), 3,67 (2H, s), 3,22 (4H, t, J = 6,9 Hz), 2,04 (2H, m). CL/EM (método C): 454 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,19 min (pureza: 96,2 %).

Ejemplo 139: [1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il]-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)piperidin-4-il]metanol

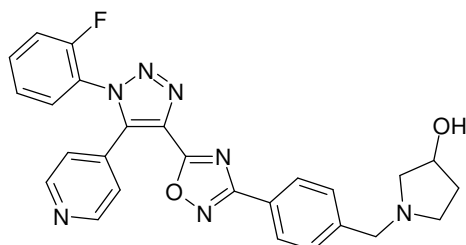
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y 4-hidroximetilpiperidina (55,9 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 139** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, J = 4,48, 1,64 Hz), 7,97-7,86 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,55-7,48 (4H, m), 4,43 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,55 (2H, s), 3,28 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,84 (2H, d, J = 10,8 Hz), 1,96 (2H, t, J = 11,3 Hz), 1,66 (2H, d, J = 12,6 Hz), 1,37 (1H, d, J = 10,8 Hz), 1,25-1,12 (2H, m). CL/EM (método C): 512 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,16 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 140: [1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}encil)piperidin-3-il]metanol

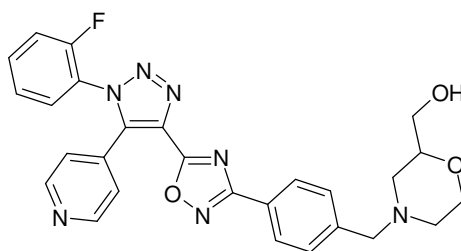
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y 3-hidroxi metilpiperidina (55,9 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 140** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,97-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,55-7,48 (4H, m), 4,40 (1H, t, J = 5,2 Hz), 3,61-3,48 (2H, m), 3,34-3,27 (1H, m), 3,25-3,17 (1H, m), 2,87 (1H, d, J = 9,3 Hz), 2,74 (1H, d, J = 10,9 Hz), 1,96 (1H, t, J = 11,0 Hz), 1,76-1,62 (4H, m), 1,50 (1H, d, J = 12,6 Hz), 0,92 (1H, d, J = 12,3 Hz). CL/EM (método C): 512 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,16 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 141: 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}encil)piperidin-4-ol

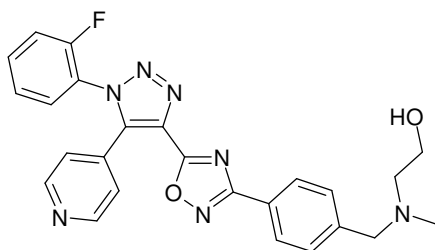
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y 4-hidroxi piperidina (49,1 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 141** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76-8,73 (2H, m), 7,97-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,52 (4H, t, J = 8,4 Hz), 4,57 (1H, d, J = 4,1 Hz), 3,56-3,43 (3H, m), 2,70 (2H, d, J = 10,5 Hz), 2,13-2,04 (2H, m), 1,74 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,48-1,37 (2H, m). CL/EM (método C): 498 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,13 min (pureza: 99,9 %).

Ejemplo 142: 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}encil)pirrolidin-3-ol

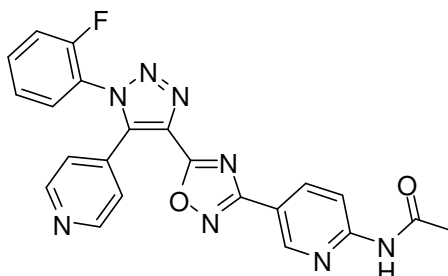
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y 3-pirrolidinol (42,3 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 142** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76-8,73 (2H, m), 7,97-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,62-7,59 (2H, m), 7,56-7,47 (4H, m), 4,73 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,26-4,20 (1H, m), 3,72-3,61 (2H, m), 2,73 (1H, dd, J = 9,7, 6,2 Hz), 2,63 (1H, c, J = 7,8 Hz), 2,49-2,46 (1H, m), 2,36 (1H, dd, J = 9,5, 3,7 Hz), 2,09-1,99 (1H, m), 1,63-1,55 (1H, m). CL/EM (método C): 484 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,13 min (pureza: 99,9 %).

Ejemplo 143: [4-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)morfolin-2-il]metanol

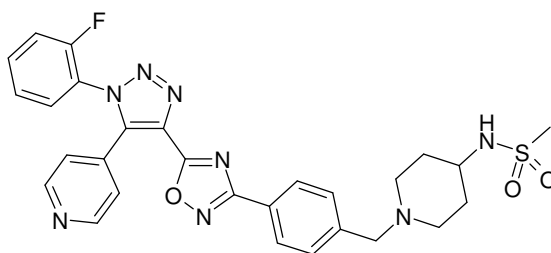
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y morfolin-2-ilmetanol (56,8 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 143** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,94-7,87 (1H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz), 7,58-7,48 (4H, m), 4,65 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,80 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,62-3,50 (3H, m), 3,46-3,39 (2H, m), 3,34-3,28 (1H, m), 2,79 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,66 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,12 (1H, td, J = 11,3, 3,3 Hz), 1,84 (1H, t, J = 10,4 Hz). CL/EM (método C): 514 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,12 min (pureza: 99,9 %).

Ejemplo 144: 2-[(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-(metil)amino]etanol

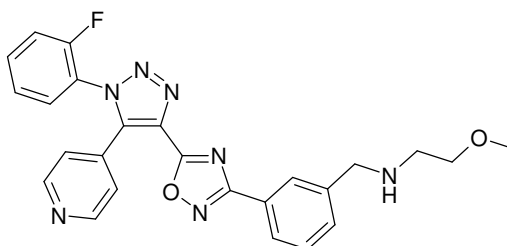
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y N-metilaminoetanol (36,4 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 144** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,77-8,72 (2H, m), 7,99-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,64-7,58 (2H, m), 7,58-7,48 (4H, m), 4,44 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,62 (2H, s), 3,56 (2H, c, J = 5,9 Hz), 2,49 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,21 (3H, s). CL/EM (método C): 472 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,13 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 145: N-(5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}acetamida

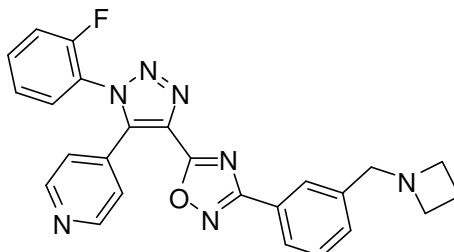
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del **ejemplo 55**, pero partiendo del **ejemplo 118** (82 mg; 0,21 mmol) para obtener el **ejemplo 145** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,99-8,95 (1H, m), 8,73 (2H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz), 8,40-8,31 (2H, m), 8,09 (1H, sa), 7,64-7,51 (2H, m), 7,39-7,32 (3H, m), 7,23-7,15 (1H, m), 2,25 (3H, s). CL/EM (método C): 443 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,00 min (pureza: 99,0 %).

Ejemplo 146: N-[1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)piperidin-4-il]metanosulfonamida

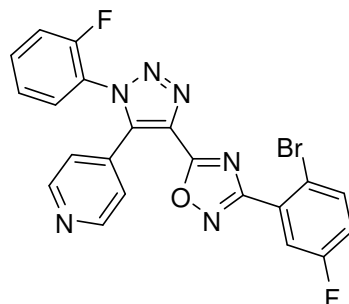
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (100 mg; 0,24 mmol) y N-(piperidin-4-il)metanosulfonamida (86,5 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 146** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72 (2H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,63-7,52 (2H, m), 7,44-7,33 (5H, m), 7,22-7,15 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 7,7 Hz), 3,55 (2H, s), 3,40-3,31 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,82 (2H, d, J = 11,4 Hz), 2,16 (2H, t, J = 11,3 Hz), 1,99 (2H, d, J = 12,5 Hz), 1,66-1,50 (2H, m). CL/EM (método C): 573 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,33 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 147: N-(3-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metoxietanamina

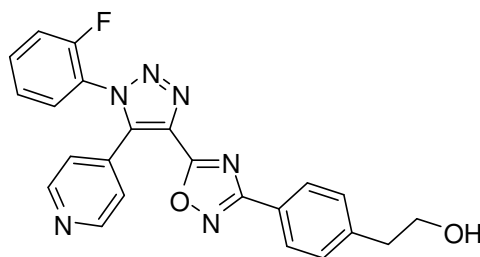
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (100 mg; 0,24 mmol) y 2-metoxietanamina (36,4 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 147** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, J = 4,62, 1,58 Hz), 8,05 (1H, s), 7,95-7,85 (2H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,64-7,49 (6H, m), 3,90 (2H, s), 3,47 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,29 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 5,6 Hz). CL/EM (método C): 472 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,18 min (pureza: 94,9 %).

Ejemplo 148: 4-[4-{3-[3-(azetidina-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina formato

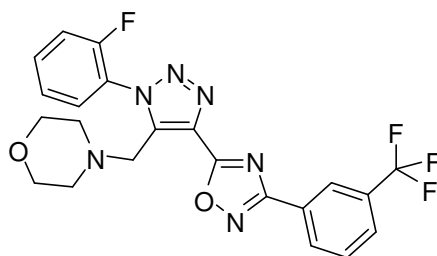
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 3-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (100 mg; 0,24 mmol) y clorhidrato de azetidina (45,4 mg; 0,48 mmol) para obtener el **ejemplo 148** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,73 (2H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 8,47 (1H, s), 8,07 (2H, dd, J = 4,9, 2,3 Hz), 7,65-7,50 (4H, m), 7,39-7,34 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 9,1 Hz), 4,01 (2H, s), 3,71 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,35 (2H, m). CL/EM (método C): 454 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,16 min (pureza: 95,1 %).

Ejemplo 149: 4-[4-[3-(2-bromo-5-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]piridina

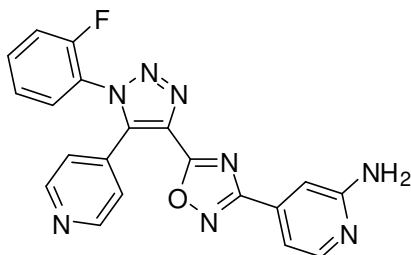
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 35** (172 mg; 0,74 mmol), para obtener el **ejemplo 149** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72-8,67 (2H, m), 7,72-7,52 (4H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,21-7,14 (1H, m), 7,13-7,06 (1H, m). CL/EM (método C): 481 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR = 3,29 min (pureza: 98,0 %).

Ejemplo 150: 2-(4-[5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)etanol

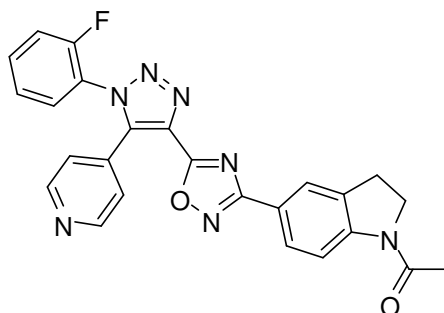
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 47** (172 mg; 0,74 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 25+S de Biotage y se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el **ejemplo 150** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73-8,69 (2H, m), 8,05 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,65-7,52 (2H, m), 7,40-7,33 (5H, m), 7,21-7,14 (1H, m), 3,92 (2H, c ap., J = 6,2 Hz), 2,95 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,43 (1H, t, J = 5,8 Hz). CL/EM (método C): 429 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR = 3,17 min (pureza: 95,6 %).

Ejemplo 151: 4-[(1-(2-fluorofenil)-4-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil]morfolina

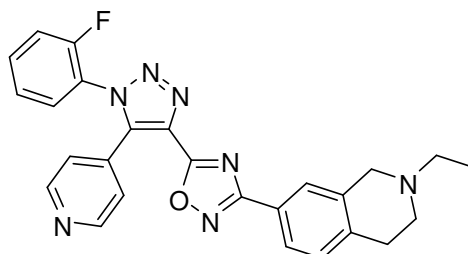
20 Se añadieron N'-hidroxi-3-(trifluorometil)bencimidamida (JRD-Fluorochemical; 45,0 mg; 0,221 mmol) y carbonato de potasio (31,9 mg; 0,231 mmol) a una solución del **compuesto intermedio 50** (70,2 mg; 0,210 mmol) en tolueno (2 ml) y se calentó a 180 °C durante 1 hora en el microondas. Se añadió agua (5 ml) seguida de DCM con agitación enérgica hasta que se disolvió todo el material. La capa orgánica se separó, se pasó a través de una hidrófoba y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna 12+M de Biotage, se eluyó con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc y, a continuación, mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 151** como un sólido de color lila. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,48 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,70-7,55 (3H, m), 7,41-7,31 (2H, m), 4,12 (2H, s), 3,37 (4H, t, J = 4,0 Hz), 2,35 (4H, t, J = 4,6 Hz). CL/EM (método C): 475 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR = 4,25 min (pureza: 99,82 %).

Ejemplo 152: 4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina

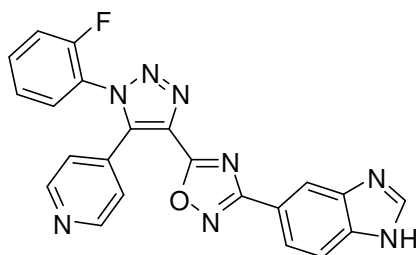
En un vial de microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y ACN (1 ml) y se añadió el **compuesto intermedio 48** (187 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial de MO se selló y la suspensión se calentó a 180 °C durante 30 min en un reactor de MO. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. 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 152** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,71 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,64-7,54 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,38-7,31 (2H, m), 7,28 (1H, dd, J = 5,3, 1,4 Hz), 7,23-7,16 (2H, m), 4,62 (2H, sa). CL/EM (método C): 401 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR = 2,08 min (pureza: 98,2 %).

Ejemplo 153: 1-acetil-5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}indolina

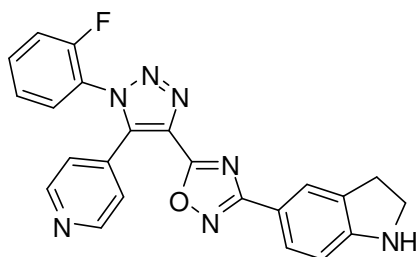
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 36** (235 mg; 1,07 mmol), para obtener el **ejemplo 153** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,98-7,89 (2H, m), 7,64-7,51 (2H, m), 7,39-7,33 (3H, m), 7,21-7,14 (1H, m), 4,13 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,27 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,26 (3H, s). CL/EM (método C): 468 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 3,28 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 154: 2-etil-7-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

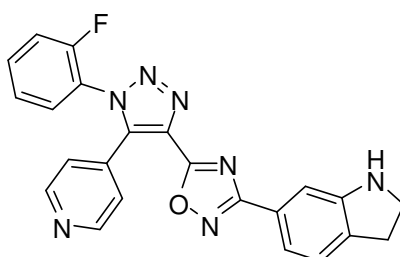
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero utilizando el **compuesto intermedio 17** (398 mg; 1,27 mmol) y el **compuesto intermedio 38** (309 mg; 1,40 mmol), para obtener el **ejemplo 154** como un sólido de color marrón. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,71 (2H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 7,87-7,79 (2H, m), 7,63-7,52 (2H, m), 7,39-7,32 (3H, m), 7,24-7,13 (2H, m), 3,69 (2H, s), 2,98 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,77 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,62 (2H, c, J = 7,2 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,2 Hz). CL/EM (método C): 468 (M + H)⁺. HPLC (método H), tR 22,61 min (pureza: 93,9 %).

Ejemplo 155: 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol

5 Se resuspendieron el **compuesto intermedio 17** (93,7 mg; 0,30 mmol), el **compuesto intermedio 51** (55,5 mg; 0,315 mmol) y carbonato de potasio (45,6 mg; 0,330 mmol) en una mezcla 1:1 de tolueno:MeCN (4 ml) y se calentó a 180 °C durante 30 minutos en el microondas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el **ejemplo 155** como un sólido de color marrón pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,81 (1H, s), 8,77 (2H, dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz), 8,41 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,97-7,85 (2H, m), 7,85-7,67 (2H, m), 7,64 (2H, dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz), 7,52 (2H, t, *J* = 8,4 Hz). CL/EM (método C): 425 (M+H)⁺. HPLC (método E), t_R 2,30 min (pureza: 97,55 %).

Ejemplo 156: clorhidrato de 5-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}indolina

15 A una solución del **ejemplo 153** (135 mg; 0,289 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió HCl (2 M, 1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 horas. El solvente se eliminó al vacío para obtener el **ejemplo 156** como un aceite de color morado. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,85 (2H, d, *J* = 5,3 Hz), 7,97-7,86 (1H, m), 7,81-7,69 (5H, m), 7,54-7,47 (2H, m), 6,95 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 3,65 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 3,13 (2H, t, *J* = 8,4 Hz). CL/EM (método C): 426 (M + H)⁺. HPLC (método I), t_R 16,12 min (pureza: 96,8 %).

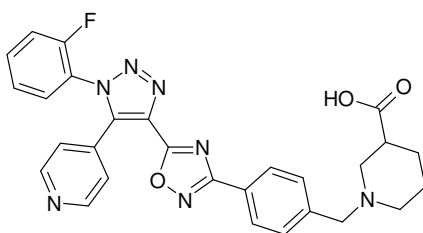
Ejemplo 157: 6-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}indolina**Etapas 1: 6-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}indolina**

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 51**, pero partiendo del **compuesto intermedio 39** (171 mg; 0,78 mmol), y se aisló como un sólido de color naranja. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,92 (1H, s), 8,74 (2H, s), 7,77 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,64-7,53 (2H, m), 7,43-7,33 (3H, m), 7,18 (2H, m), 4,12 (2H, s), 3,25 (2H, s), 2,26 (3H, s). CL/EM (método C): 468 (M + H)⁺. HPLC (método E), t_R 3,37 min (pureza: 82,2 %).

Etapas 2: 6-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}indolina

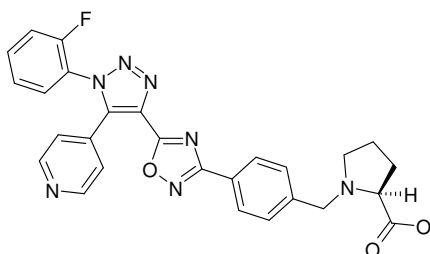
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 156**, pero utilizando 1-(6-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-1-yl)etanona, obtenido en la etapa 1 (101 mg; 0,22 mmol). El solvente se eliminó al vacío para obtener un aceite de color morado que se disolvió en HCl (1 M, 1 ml) y MeOH (1 ml). La solución se pasó a través de una columna SCX que se eluyó con MeOH (50 ml) seguido de NH₃ (1 M en MeOH, 50 ml). El solvente se eliminó al vacío de las fracciones que contenían el producto para obtener el **ejemplo 157** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,74 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,90 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,77-7,68 (1H, m), 7,60 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,55-7,41 (2H, m), 7,24-7,15 (2H, m), 7,10-6,95 (1H, m), 5,89 (1H, s), 3,56-3,44 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 8,6 Hz). CL/EM (método C): 426 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 14,83 min (pureza: 95,2 %).

10 **Ejemplo 158: ácido 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-bencil)piperidin-3-carboxílico**



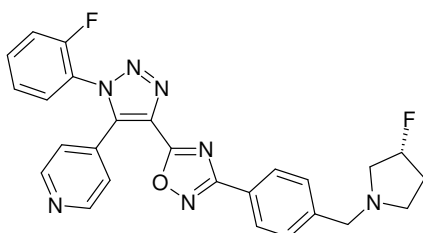
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y ácido piperidin-3-carboxílico (125 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 158** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 12,25 (1H, sa), 8,75 (2H, dd, J = 4,5, 1,6 Hz), 7,97-7,88 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,5, 1,7 Hz), 7,57-7,47 (4H, m), 3,59 (2H, t, J = 14,7 Hz), 2,85 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,68 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,50-2,42 (1H, m), 2,28-1,95 (2H, m), 1,84 (1H, d, J = 12,1 Hz), 1,68 (1H, dd, J = 12,2, 4,7 Hz), 1,58-1,31 (2H, m). CL/EM (método C): 526 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 2,83 min (pureza: 98,7 %).

Ejemplo 159: 1-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-L-prolina



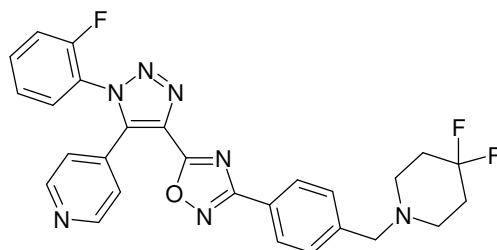
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (111 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 159** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,77-8,74 (2H, m), 7,98-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,64-7,57 (4H, m), 7,52 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,11 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,72 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 8,9, 5,9 Hz), 3,04-2,96 (1H, m), 2,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 2,16-2,07 (1H, m), 1,94-1,84 (1H, m), 1,84-1,73 (2H, m). CL/EM (método C): 412 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 15,21 min (pureza: 95,3 %).

30 **Ejemplo 160: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-[[3(R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina**



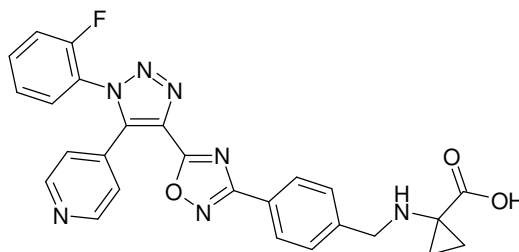
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y (S)-3-fluoropirrolidina (121 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 160** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73-8,70 (2H, m), 8,05 (2H, d, *J* = 8,03 Hz), 7,63-7,52 (2H, m), 7,47 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,39-7,34 (3H, m), 7,18 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 5,27-5,08 (1H, m), 3,72 (2H, s), 2,92-2,70 (3H, m), 2,49 (1H, c, *J* = 7,4 Hz), 2,22-2,02 (2H, m). CL/EM (método C): 486 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,99 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 161: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-[[3(R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina



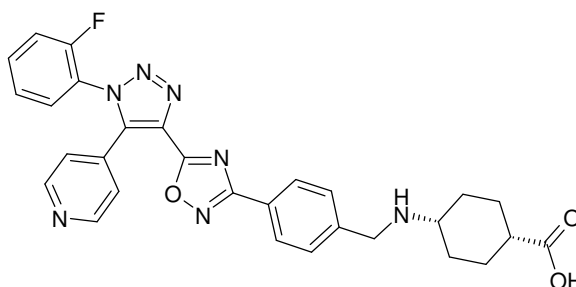
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y 4,4-difluoropiperidina (168 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 161** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72 (2H, dd, *J* = 4,5, 1,7 Hz), 8,05 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,63-7,52 (2H, m), 7,45 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,40-7,34 (3H, m), 7,22-7,15 (1H, m), 3,61 (2H, s), 2,57 (4H, t, *J* = 5,4 Hz), 2,07-1,94 (4H, m). CL/EM (método C): 518 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 15,55 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 162: ácido 1-(4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)ciclopropanocarboxílico



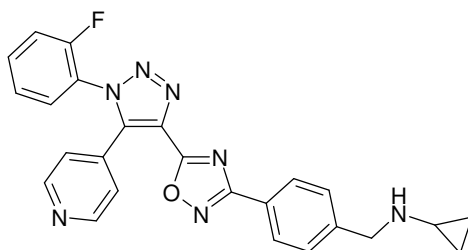
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (98,1 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 162** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,75 (2H, dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz), 7,95-7,87 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,61 (2H, dd, *J* = 4,5, 1,7 Hz), 7,56-7,47 (4H, m), 3,95 (2H, s), 1,18-1,14 (2H, m), 0,96-0,92 (2H, m). CL/EM (método C): 498 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 2,70 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 163: ácido (cis)-4-(4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)ciclohexanocarboxílico



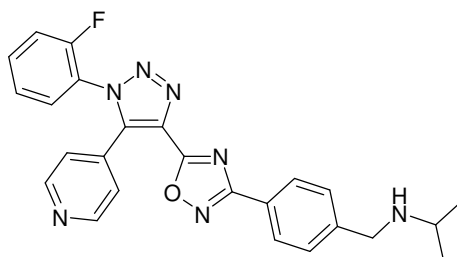
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y ácido 4-aminociclohexanocarboxílico (138 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 163** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,77-8,72 (2H, m), 7,97-7,86 (3H, m), 7,77-7,69 (1H, m), 7,65-7,48 (6H, m), 3,84 (2H, s), 2,41-2,33 (1H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 2,03-1,85 (4H, m), 1,36-1,24 (2H, m), 1,17-1,01 (2H, m). CL/EM (método C): 540 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 11,38 min (pureza: 85,6 %).

Ejemplo 164: N-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-ciclopropanamina formato



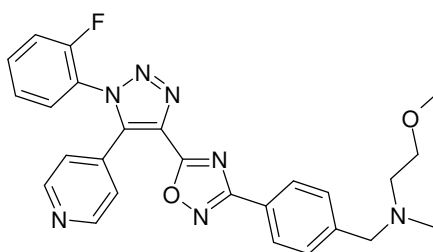
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y ciclopropilamina (56,4 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 164** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72 (2H, dd, J = 4,6, 1,7 Hz), 8,27 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,65-7,52 (2H, m), 7,46-7,33 (4H, m), 7,22-7,13 (1H, m), 3,95 (2H, s), 2,25-2,18 (1H, m), 0,58-0,48 (4H, m). CL/EM (método C): 454 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 3,79 min (pureza: 93,0 %).

Ejemplo 165: N-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)propan-2-amina



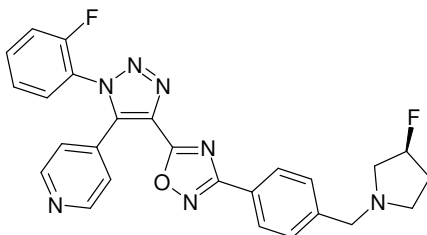
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) e *iso*-propilamina (57,3 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 165** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72 (2H, dd, J = 4,6, 1,6 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,64-7,53 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,39-7,34 (3H, m), 7,22-7,16 (1H, m), 3,86 (2H, s), 2,92-2,85 (1H, m), 1,12 (6H, d, J = 6,3 Hz). CL/EM (método C): 456 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 11,31 min (pureza: 91,3 %).

Ejemplo 166: N-(4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-2-metoxi-N-metiletanamina



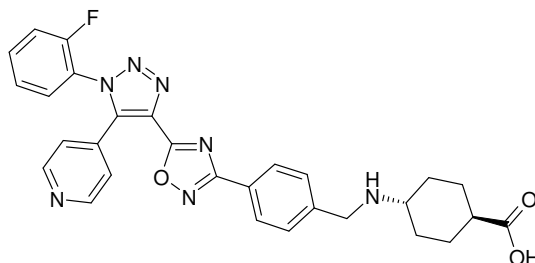
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y 2-metoxi-N-metiletanamina (86,3 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 166** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,74-8,69 (2H, m), 8,04 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,65-7,52 (2H, m), 7,46 (2H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,37 (3H, t, *J* = 5,5 Hz), 7,18 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 3,62 (2H, s), 3,53 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 3,35 (3H, s), 2,63 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 2,29 (3H, s). CL/EM (método C): 486 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 15,20 min (pureza: 96,4 %).

Ejemplo 167: 4-{1-(2-fluorofenil)-4-[3-(4-[[3S]-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-5-il}piridina



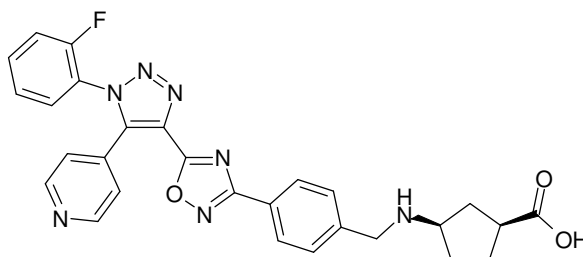
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y (R)-3-fluoropirrolidina (121 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 167** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) 8,72 (2H, dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz), 8,05 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,63-7,52 (2H, m), 7,47 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,40-7,33 (3H, m), 7,19 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 5,25-5,11 (1H, m), 3,72 (2H, s), 2,92-2,69 (3H, m), 2,53-2,45 (1H, m), 2,24-1,99 (2H, m). CL/EM (método C): 486 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 14,98 min (pureza: 95,7 %).

Ejemplo 168: ácido (trans)-4-(4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)ciclohexanocarboxílico



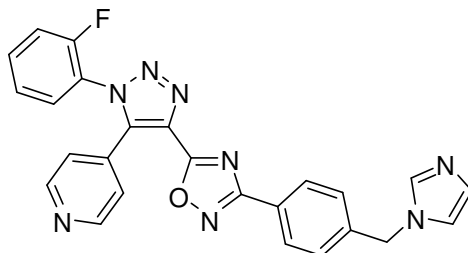
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y ácido 4-aminociclohexanocarboxílico (138 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 168** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76-8,73 (2H, m), 7,95-7,88 (3H, m), 7,76-7,69 (1H, m), 7,64-7,49 (6H, m), 3,81 (2H, s), 2,58 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 2,35 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,96-1,85 (2H, m), 1,60 (2H, t, *J* = 10,0 Hz), 1,53-1,44 (4H, m). CL/EM (método C): 540 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 11,49 min (pureza: 93,8 %).

Ejemplo 169: ácido (1S,3R)-3-(4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)ciclopentanocarboxílico



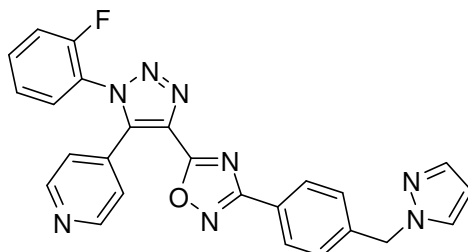
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y ácido (1R,3S)-3-aminociclopentanocarboxílico (125 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 169** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76-8,71 (2H, m), 7,98 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,93-7,85 (1H, m), 7,76-7,68 (1H, m), 7,64-7,58 (4H, m), 7,53-7,46 (2H, m), 3,97 (1H, d, *J* = 13,8 Hz), 3,89 (1H, d, *J* = 13,8 Hz), 3,27 (1H, t, *J* = 4,8 Hz), 2,76-2,67 (1H, m), 1,94-1,73 (6H, m). CL/EM (método C): 524 (M + H)⁺. HPLC (método F), tR 2,86 min (pureza: 96,2 %).

Ejemplo 170: 4-(1-(2-fluorofenil)-4-{3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina



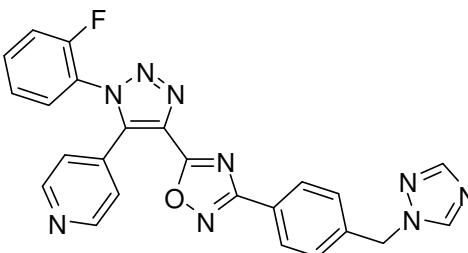
En un vial de microondas se resuspendió el **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) y DMF (2 ml) y se añadió 4-((1H-imidazol-1-il)metil)-N'-hidroxibencimidamida (Aurora; 160 mg; 0,74 mmol) seguido de carbonato de potasio (123 mg; 0,74 mmol). El vial de MO se selló y la suspensión se calentó a 180 °C durante 45 min en un reactor de MO. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y agua. La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó obteniéndose un sólido que se trituró con isopropanol. El sólido se secó para obtener el **ejemplo 170** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72-8,69 (2H, m), 8,09 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,64-7,52 (3H, m), 7,40-7,32 (3H, m), 7,29-7,23 (2H, m), 7,22-7,15 (1H, m), 7,12 (1H, s), 6,93 (1H, t, *J* = 1,3 Hz), 5,20 (2H, s). CL/EM (método C): 465 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 2,90 min (pureza: 98,0 %).

Ejemplo 171: 4-(1-(2-fluorofenil)-4-{3-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina



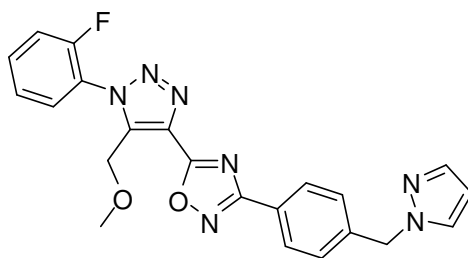
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y el **compuesto intermedio 49** (160 mg; 0,74 mmol), para obtener el **ejemplo 171** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,73-8,69 (2H, m), 8,07 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,63-7,52 (3H, m), 7,44 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,39-7,32 (3H, m), 7,29 (2H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,18 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 6,32 (1H, t, *J* = 2,1 Hz), 5,40 (2H, s). CL/EM (método C): 465 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,15 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 172: 4-(1-(2-fluorofenil)-4-{3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina



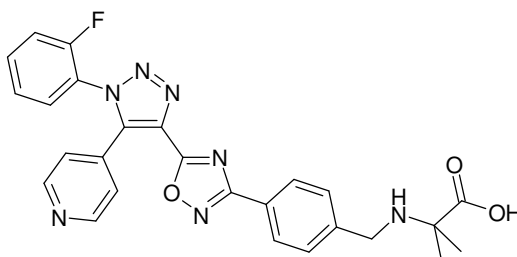
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 52**, pero partiendo del **compuesto intermedio 17** (209 mg; 0,67 mmol) y 4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-N'-hidroxibencimidamida (Aurora; 161 mg; 0,74 mmol) para obtener el **ejemplo 172** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,72-8,69 (2H, m), 8,13-8,08 (3H, m), 8,00 (1H, s), 7,63-7,52 (2H, m), 7,39-7,33 (5H, m), 7,22-7,16 (1H, m), 5,42 (2H, s). CL/EM (método C): 466 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 2,81 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 173: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol



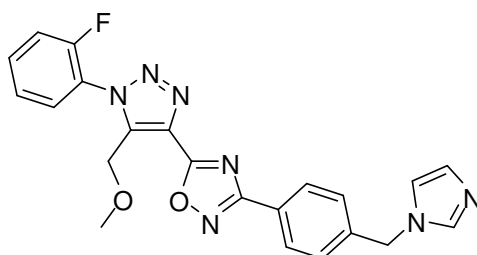
A una solución del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) en ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (80,5 mg; 0,42 mmol) seguido del **compuesto intermedio 49** (78 mg; 0,36 mmol) en un vial de MO. La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se añadió piridina anhidro (2 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 45 min en un reactor de microondas. Esta reacción se llevó a cabo dos veces y las mezclas de reacción se combinaron para su procesamiento. Los solventes se evaporaron y el residuo se repartió entre DCM y H₂O. La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó obteniéndose un sólido que se trituró con isopropanol para obtener el **ejemplo 173** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,65-7,58 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,42-7,31 (4H, m), 6,33 (1H, t, J = 2,1 Hz), 5,42 (2H, s), 4,97 (2H, s), 3,29 (3H, s). CL/EM (método C): 432 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,34 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 174: N-(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalanina



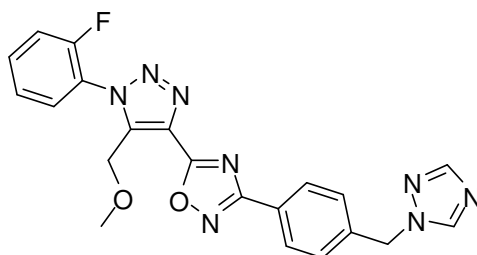
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y ácido 2-amino-2-metilpropanoico (100 mg; 0,97 mmol), para obtener el **ejemplo 174** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,76-8,73 (2H, m), 8,00 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,94-7,87 (1H, m), 7,77-7,60 (5H, m), 7,55-7,47 (2H, m), 3,96 (2H, s), 1,36 (6H, s). CL/EM (método C): 498 (M + H)⁺. HPLC (método E), tR 2,35 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 175: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol



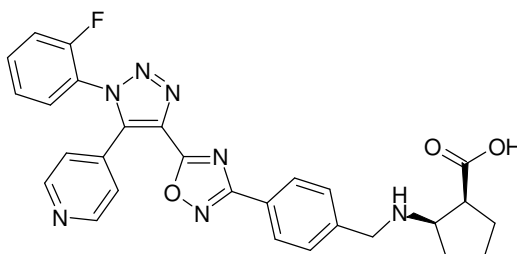
A una solución del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) en ACN anhidro (2 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (80,5 mg; 0,42 mmol) seguido de 4-((1H-imidazol-1-il)metil)-N'-hidroxibencimidamida (Aurora; 78 mg; 0,36 mmol) en un vial de MO. La mezcla se agitó a TA durante 18 h y se añadió piridina anhidro (2 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 45 min en un reactor de microondas. Esta reacción se llevó a cabo dos veces y las mezclas de reacción se combinaron para su procesamiento. Los solventes se evaporaron y el residuo se repartió entre DCM y H₂O. La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó. 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 175** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,65-7,59 (3H, m), 7,43-7,32 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,14 (1H, s), 6,94 (1H, s), 5,22 (2H, s), 4,97 (2H, s), 3,30 (3H, s). CL/EM (método C): 432 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 2,27 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 176: 5-[1-(2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 173**, pero partiendo del **compuesto intermedio 11** (75 mg; 0,3 mmol) y 4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-N'-hidroxibencimidamida (Aurora; 78 mg; 0,36 mmol) para obtener el **ejemplo 176** como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,14 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,67-7,59 (2H, m), 7,43-7,32 (4H, m), 5,45 (2H, s), 4,97 (2H, s), 3,30 (3H, s). CL/EM (método C): 433 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,20 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 177: ácido (1S,2R)-2-[(4-{5-[1-(2-fluorofenil)-5-piridin-4-il-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]ciclopentanocarboxílico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 94**, pero partiendo de 4-(5-(1-(2-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, obtenido como se describe en la etapa 1 del **ejemplo 113**, (200 mg; 0,48 mmol) y ácido (1R,2S)-2-aminociclopentanocarboxílico (125 mg; 0,97 mmol) para obtener el **ejemplo 177** como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (TFA-d, 400MHz) δ 10,08 (2H, d, J = 6,0 Hz), 9,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 9,18 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,87 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,79-8,66 (3H, m), 8,55 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,28 (1H, t, J = 9,3 Hz), 5,62 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,48 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,01-4,88 (1H, m), 4,49-4,37 (1H, m), 3,46-3,37 (1H, m), 3,36-3,25 (2H, m), 3,20-3,00 (2H, m), 2,97-2,89 (1H, m). CL/EM (método C): 524 (M + H)⁺. HPLC (método I), tR 13,12 min (pureza: 96,4 %).

Ejemplo 178: ensayos *in vitro*

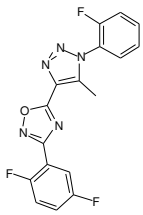
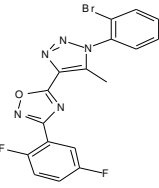
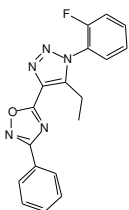
Ensayo de unión al receptor: Se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S1P1 o S1P3 para su uso en estudios de unión a ligando y a 35S-GTPγ. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA 2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y una mezcla de inhibidores de proteasas completa 1× (Roche), y se rompieron a 4 °C mediante descompresión de nitrógeno usando una bomba de rotura celular (Parr Instrument). Tras la centrifugación a 1000 RPM durante 10 min a 4 °C, el sobrenadante se resuspendió en tampón A y se centrifugó de nuevo a 19 000 RPM durante 60 min a 4 °C. El sedimento se resuspendió a continuación en HEPES 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM (tampón B) y mezcla de inhibidores de proteasas sin EDTA completa 1× y se

5 homogeneizó usando un homogeneizador. Las membranas se ultracongelaron en nitrógeno líquido y se conservaron a -80 °C. Se añadió [³³P]esfingosina 1-fosfato (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) a los compuestos de prueba en DMSO. Se añadieron las membranas y las microesferas WGA SPA (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 llevó a cabo durante 60 min a temperatura ambiente en un agitador y la radioactividad unida se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. La unión específica se calculó restando la radioactividad remanente en presencia de un exceso de 1000 veces de S1P sin marcar. Los datos de unión se analizaron usando el programa GraphPad Prism.

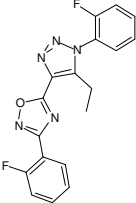
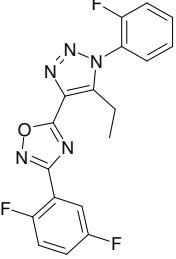
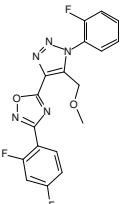
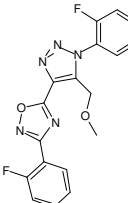
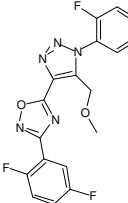
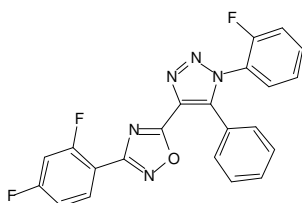
10 **Medidas de la unión de ³⁵S-GTPγS:** Las membranas (1 a 10 µg de proteína) preparadas como se describe anteriormente, se incubaron en placas de centelleo de 96 pocillos (PerkinElmer) con compuestos de ensayo diluidos en DMSO, en 180 µl de HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 2 µg/pocillo de saponina, BSA sin ácidos grasos al 0,2 % (tampón de ensayo), NaCl 140 mM y GDP 1,7 µM. El ensayo se inició con la adición de 20 µl de [³⁵S]-GTPγS 1,5 nM (1100 Ci/mmol; GE Healthcare) en tampón de ensayo. Después de 60 min de incubación a 30 °C en un agitador, las placas se centrifugaron durante 10 min a 2000 RPM. Se eliminó el sobrenadante y la radioactividad unida a la membrana se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. Se obtuvieron las medias de muestras por triplicado y se expresaron como porcentaje de la respuesta en relación con la activación de S1P en ausencia del compuesto (n = 2).

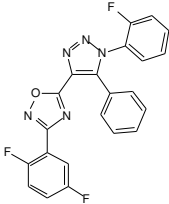
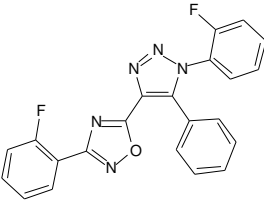
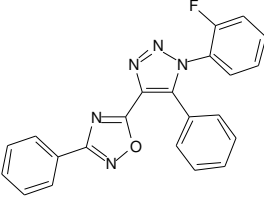
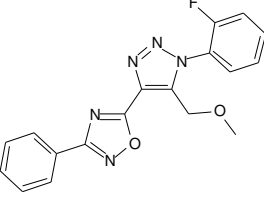
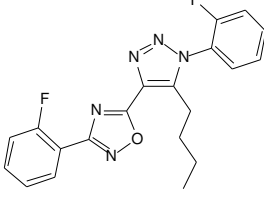
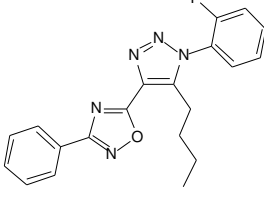
20 Los ejemplos descritos en este documento son útiles como agentes inmunorreguladores como demuestra su actividad como agonistas potentes y selectivos del receptor S1P1 sobre el receptor S1P3 según lo determinado en los ensayos descritos anteriormente. En particular, los ejemplos descritos en este documento poseen selectividad para el receptor S1P1 sobre el receptor S1P3 según lo determinado mediante la relación de la EC₅₀ para el receptor S1P1 con respecto a la EC₅₀ para el receptor S1P3 según lo evaluado en el ensayo de unión de ³⁵S-GTPγS descrito anteriormente.

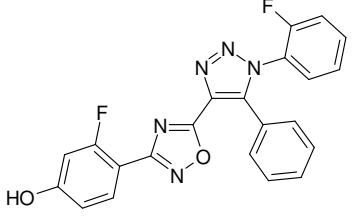
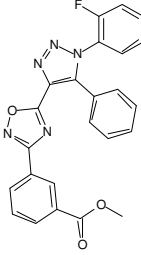
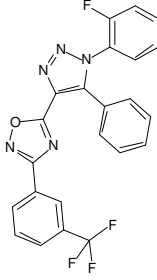
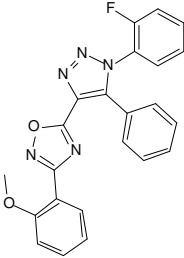
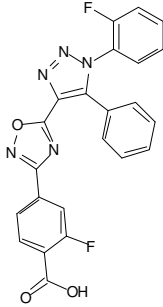
Tabla I

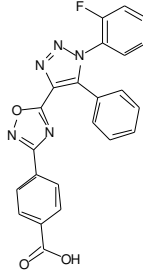
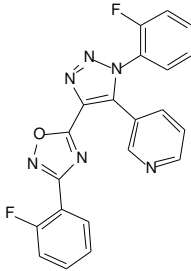
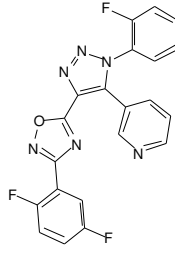
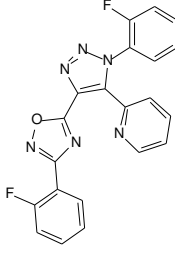
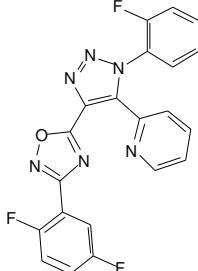
Ejemplo N.º	Compuesto	EC ₅₀ de S1P1 □M	EC ₅₀ de S1P3 □M
2		1,130	---
3		2,720	---
5		0,862	>30

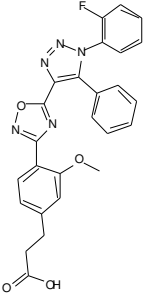
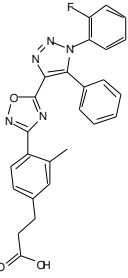
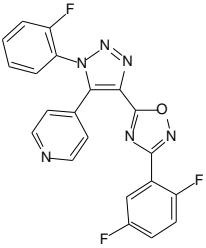
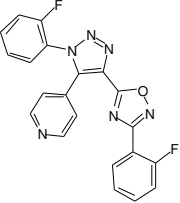
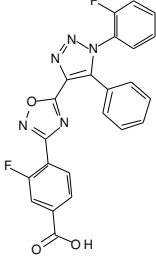
ES 2 693 109 T3

6		0,561	>30
7			>30
8		0,744	>10
		0,211	>30
10		0,045	>30
11		0,053	>30

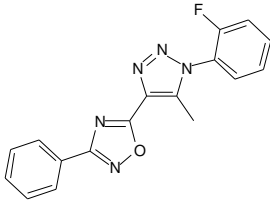
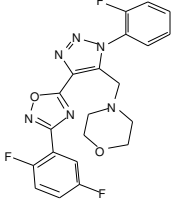
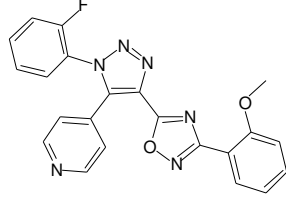
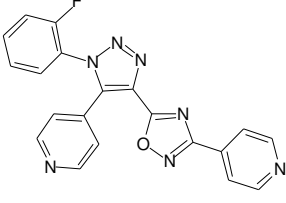
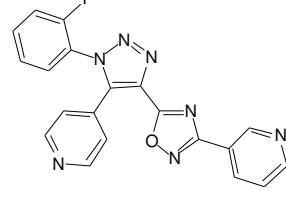
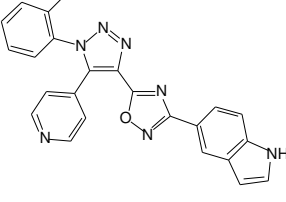
12		0,007	14
13		0,029	0,486
14		0,038	0,399
15		0,391	>30
16		0,158	7,360
17		0,144	4,900

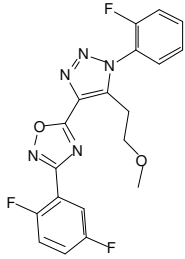
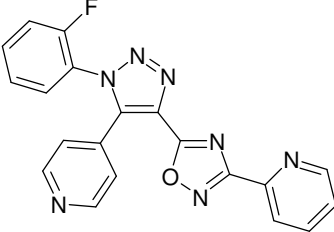
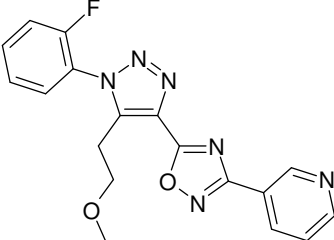
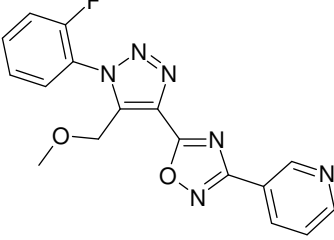
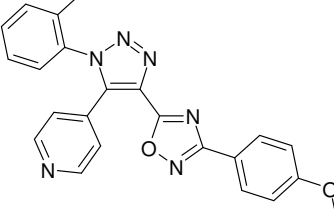
18		0,022	0,221
20		0,084	8,550
21		0,041	>30
22		0,140	6,860
23		0,646	---

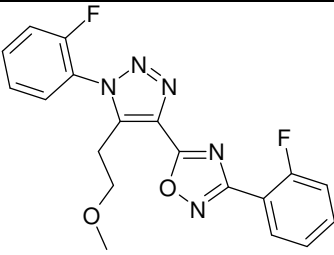
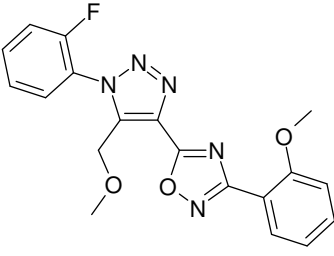
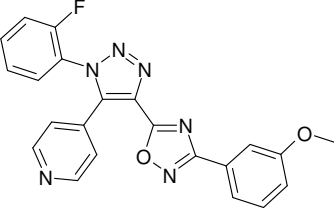
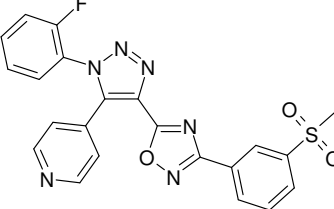
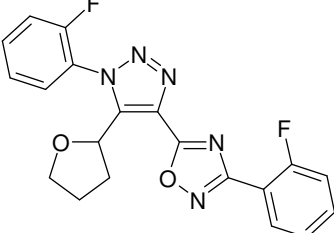
24		1,840	---
25		0,272	>20
26		0,095	>20
27		0,188	2,890
28		0,044	7,250

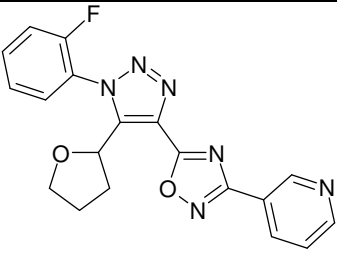
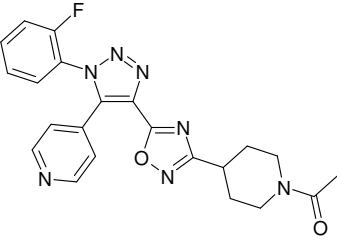
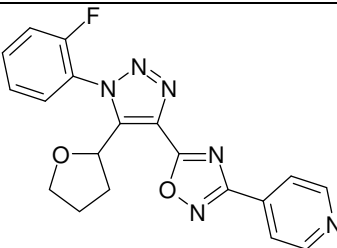
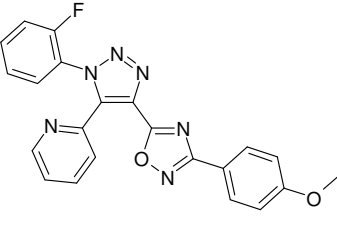
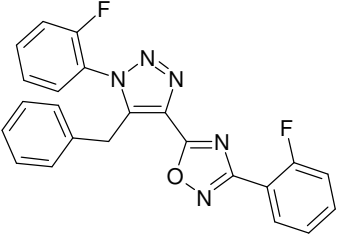
29		1,272	---
30		0,709	---
31		0,007	1,785
32		0,020	1,2
33		0,501	>20

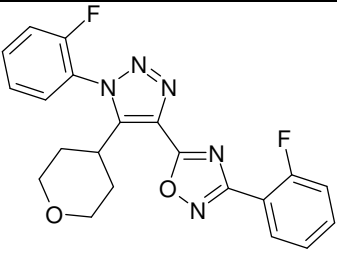
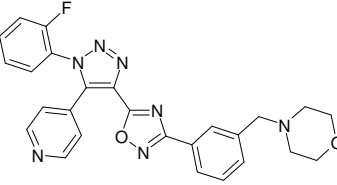
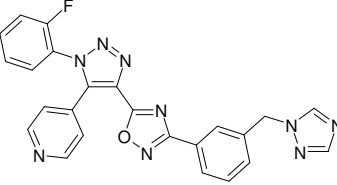
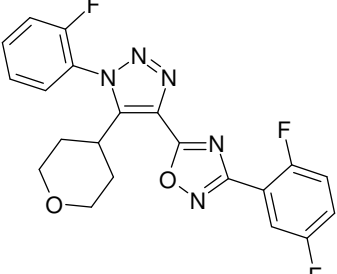
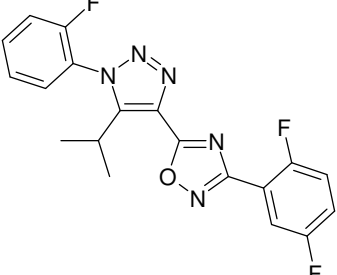
ES 2 693 109 T3

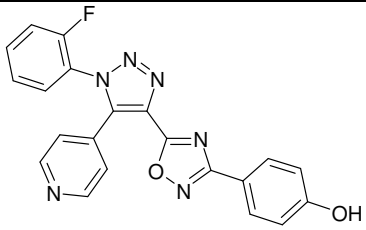
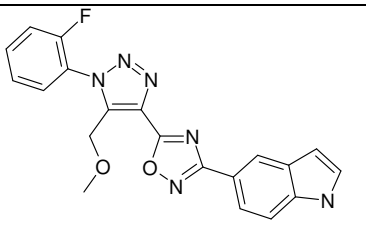
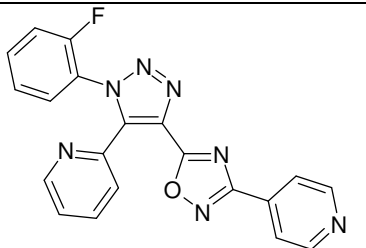
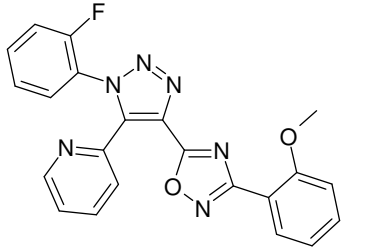
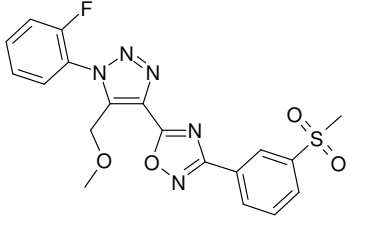
34		1,100	>30
39		0,092	0,741
40		0,12	>20
41		0,16	>20
42		0,042	---
43		0,019	---

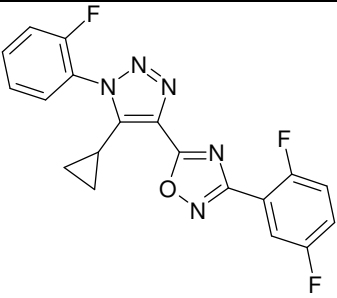
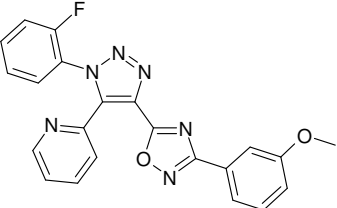
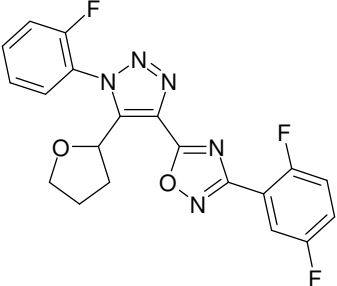
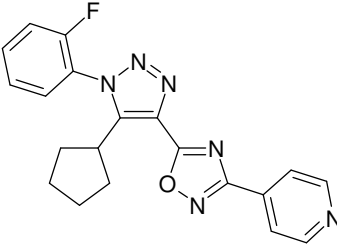
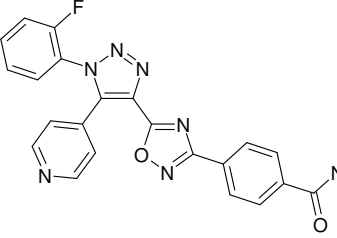
44		0,053	---
45		2,17	---
46		0,516	>20
47		0,672	>20
48		0,127	10,37

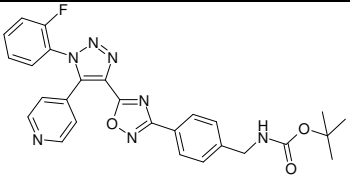
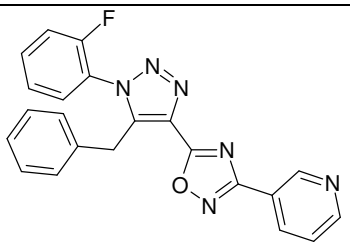
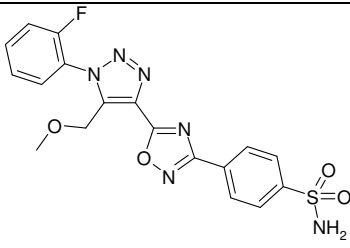
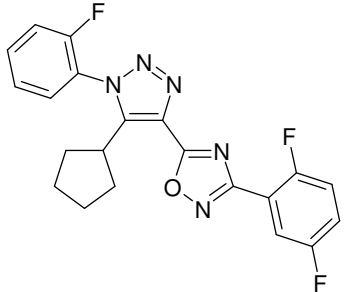
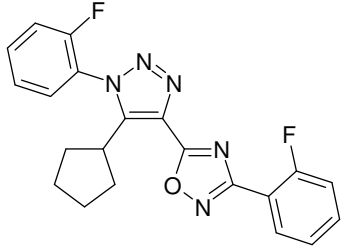
49		0,119	13,335
50		0,443	---
51		0,01	0,741
52		0,033	>20
53		0,211	---

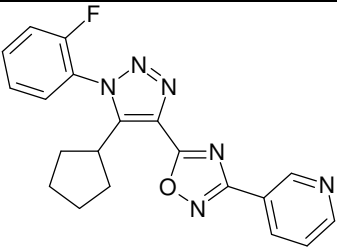
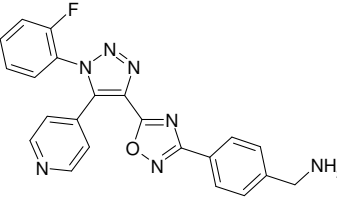
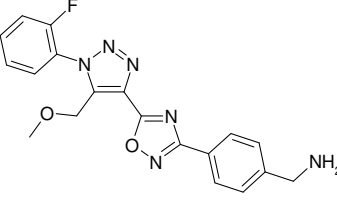
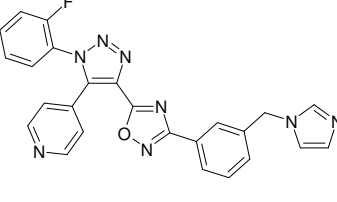
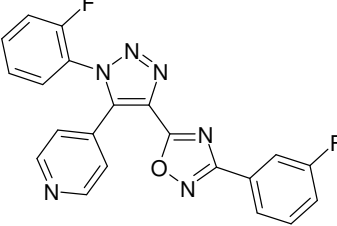
54		0,953	---
55		1,42	---
56		1,85	---
57		0,959	---
58		1,156	---

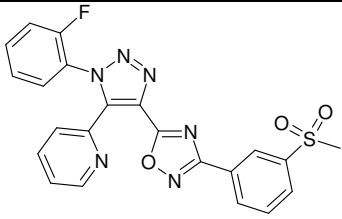
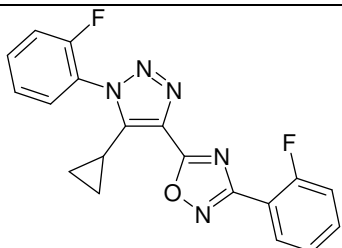
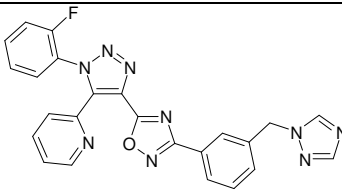
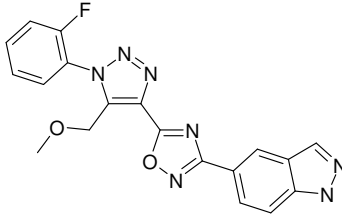
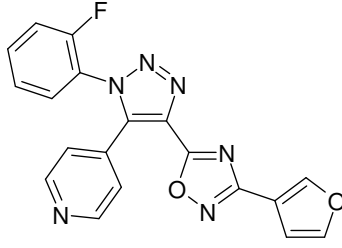
59		0,154	>20
60		0,62	---
61		0,182	>20
62		0,046	>20
63		0,31	---

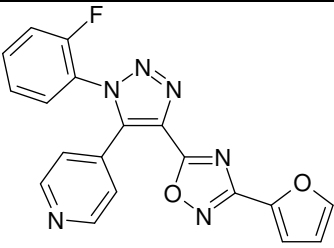
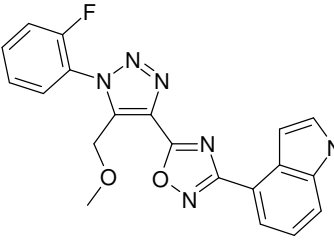
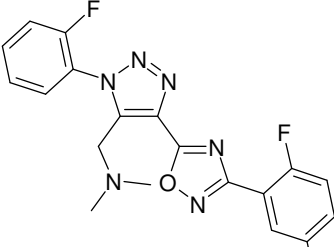
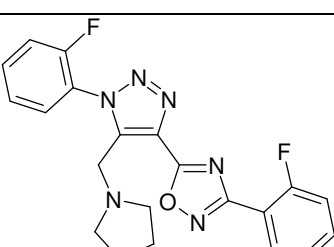
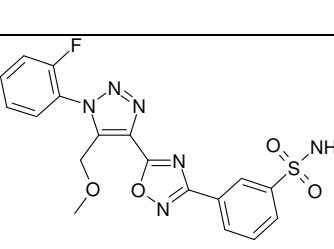
64		0,008	---
65		0,119	>20
66		0,026	---
67		0,873	---
68		0,594	>20

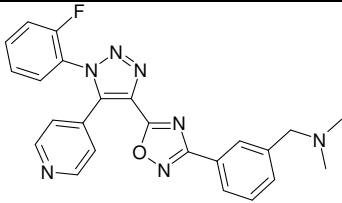
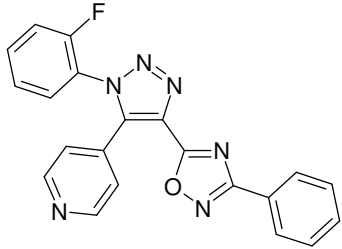
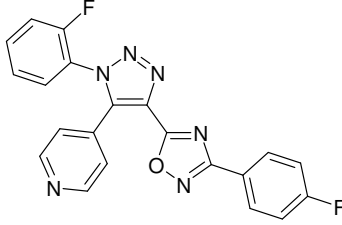
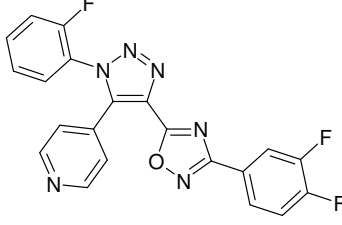
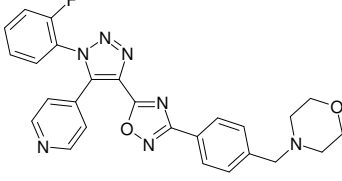
69		0,116	>20
70		0,284	---
71		0,176	---
72		0,98	---
73		0,049	---

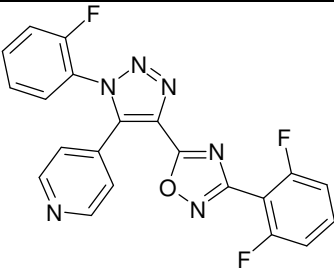
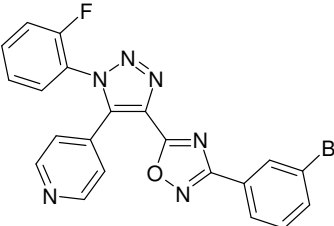
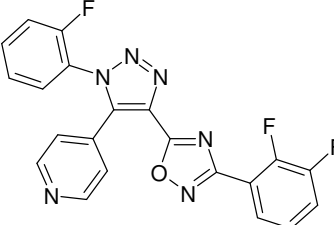
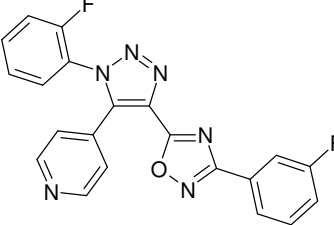
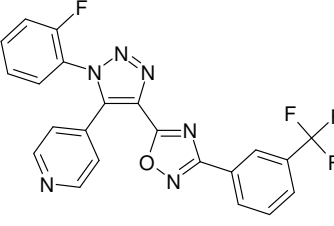
74		1,1	---
75		0,665	---
76		0,583	---
77		0,206	0,033
78		0,397	---

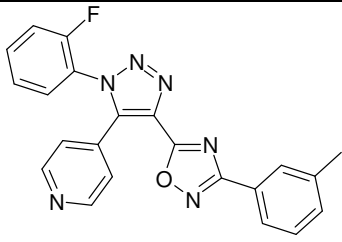
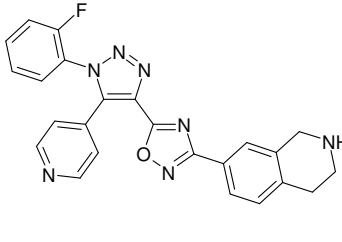
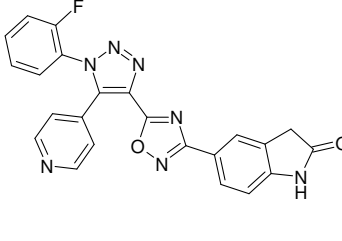
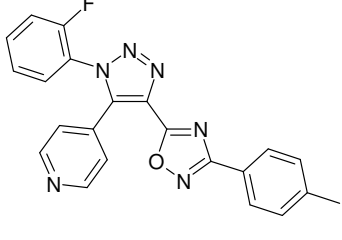
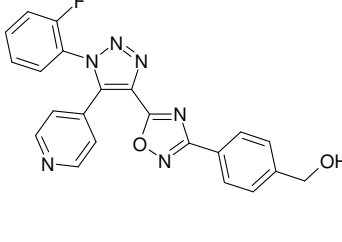
79		0,23	---
80		0,038	2,27
81		0,236	---
82		0,176	---
83		0,017	0,242

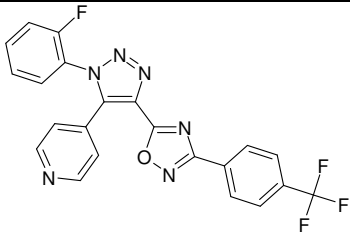
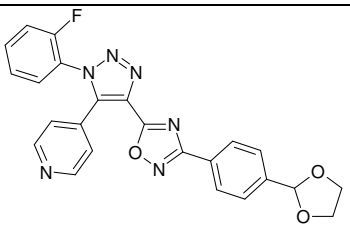
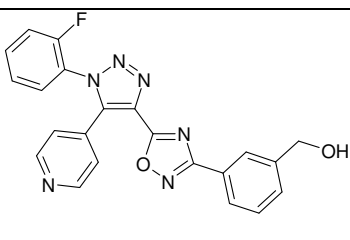
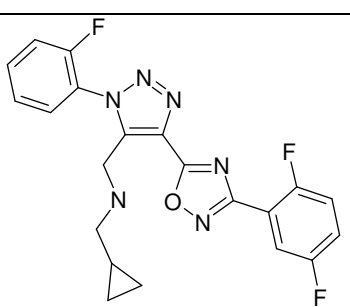
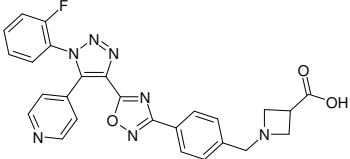
84		0,418	---
85		0,451	---
86		0,751	---
87		0,098	>20
88		0,945	---

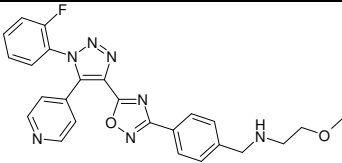
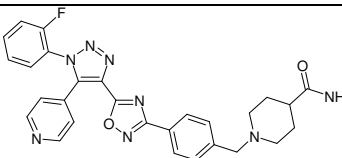
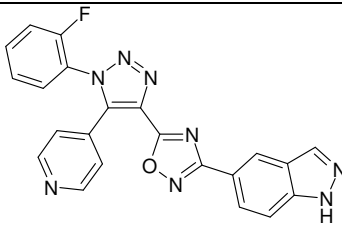
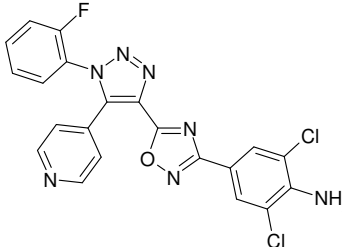
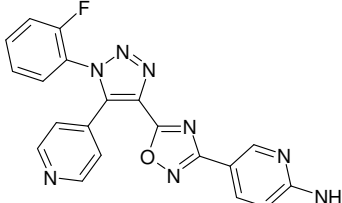
89		1,033	---
90		0,204	---
91		0,443	---
92		0,092	>20
93		0,754	---

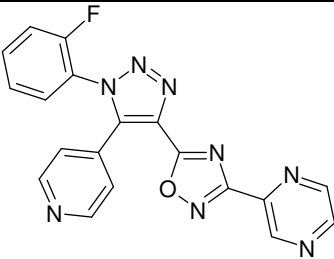
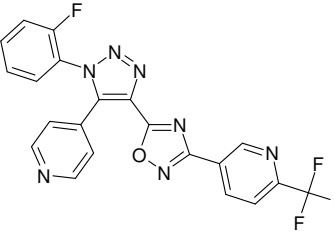
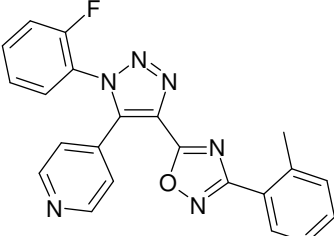
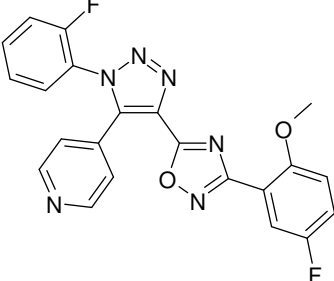
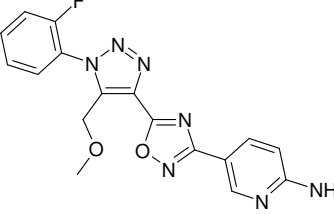
94		0,226	---
95		0,013	---
96		0,138	---
97		0,06	>20
98		0,439	---

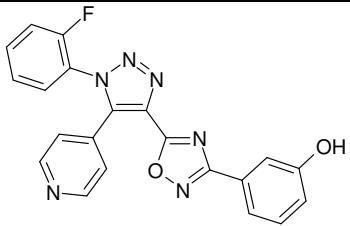
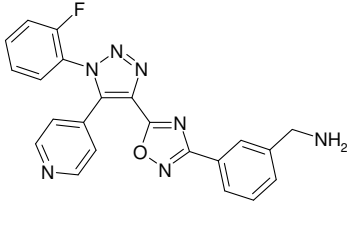
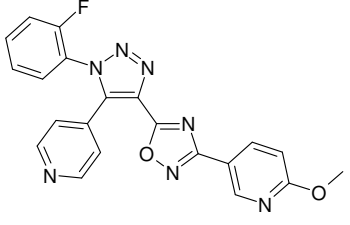
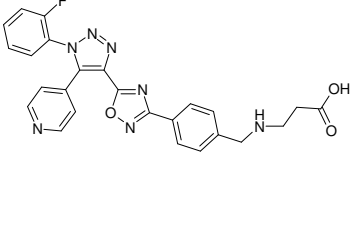
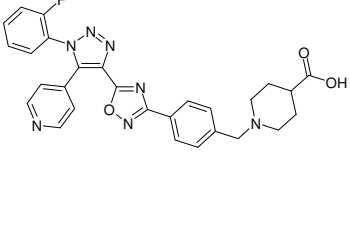
99		0,106	---
100		0,018	---
101		0,009	0,214
102		0,006	0,149
103		0,017	---

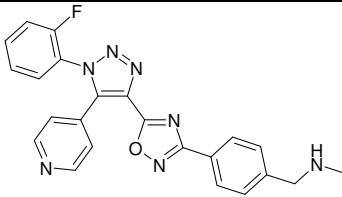
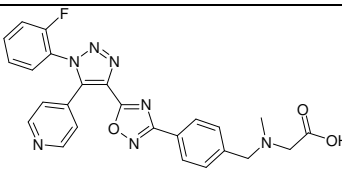
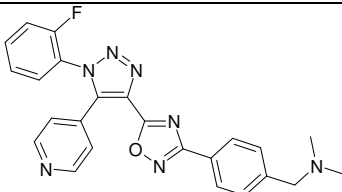
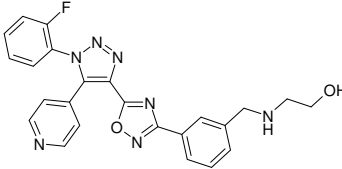
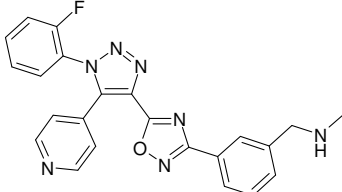
104		0,014	0,66
105		0,026	---
106		0,018	---
107		0,049	---
108		0,021	---

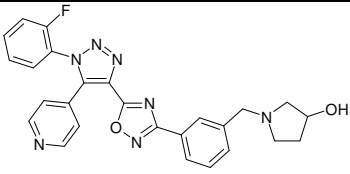
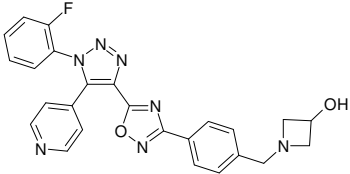
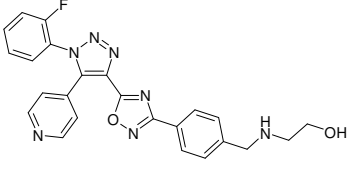
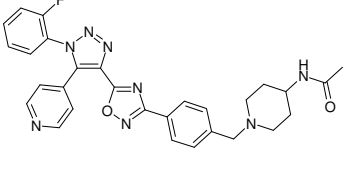
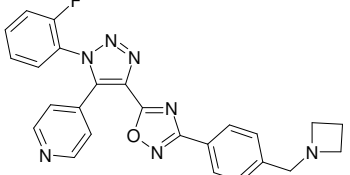
109		0,402	---
110		0,136	---
111		0,054	---
112		0,806	---
113		0,002	1,37

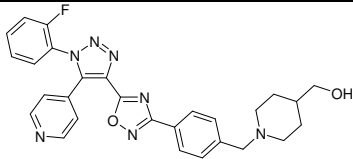
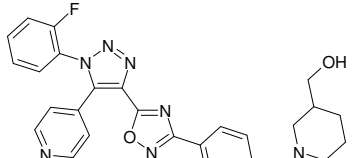
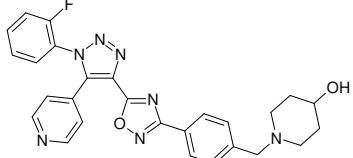
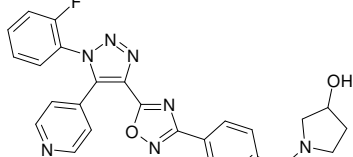
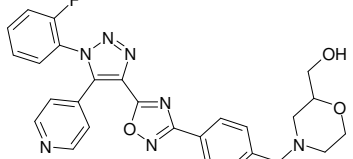
114		0,05	6,68
115		0,246	---
116		0,004	0,164
117		0,009	---
118		0,131	---

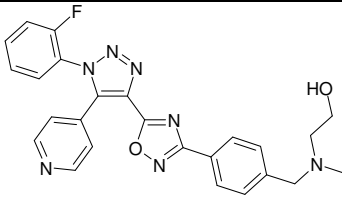
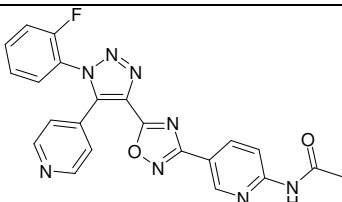
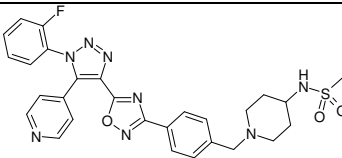
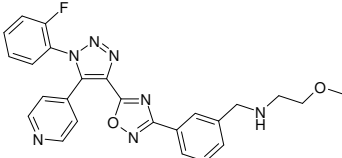
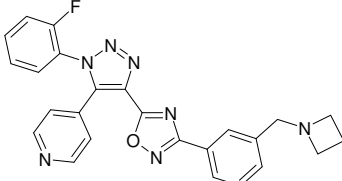
119		1,255	---
120		0,754	---
121		0,013	>20
122		0,056	---
123		0,475	---

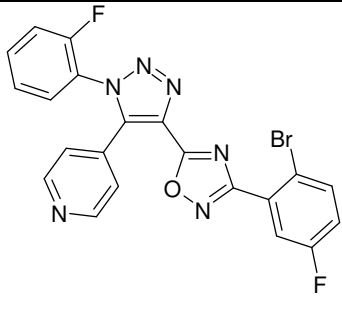
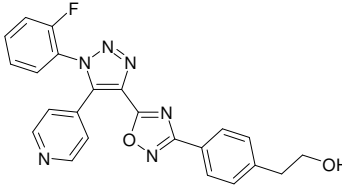
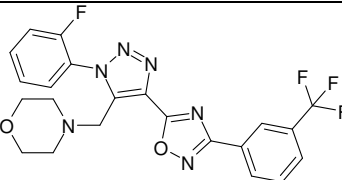
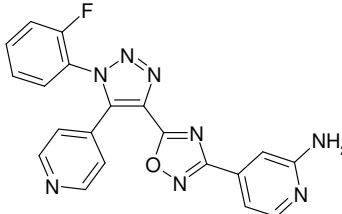
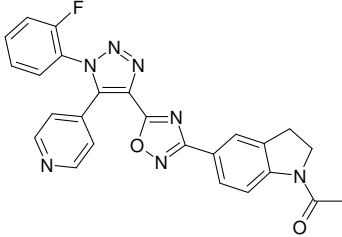
124		0,023	---
125		0,23	---
126		0,226	---
127		0,001	0,318
128		0,008	2,53

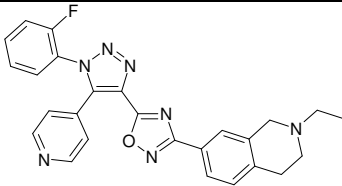
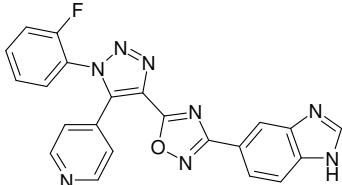
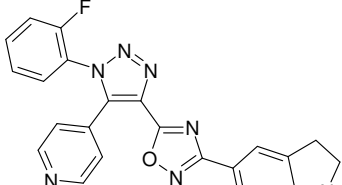
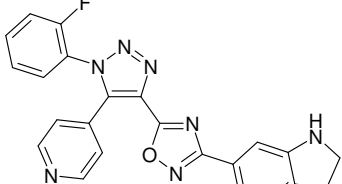
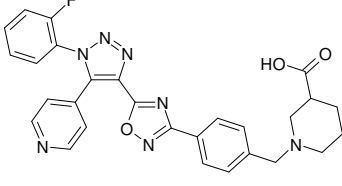
129		0,01	4,56
130		0,045	---
131		0,011	---
132		0,383	---
133		0,646	---

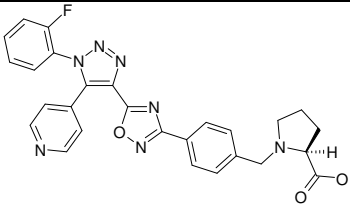
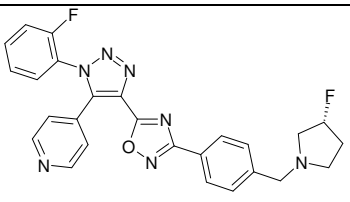
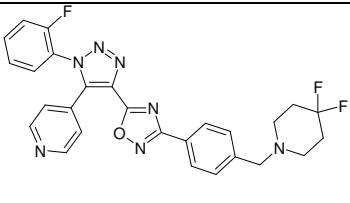
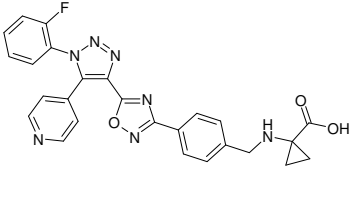
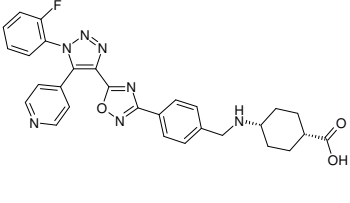
134		0,758	---
135		0,018	---
136		0,031	---
137		0,223	---
138		0,021	---

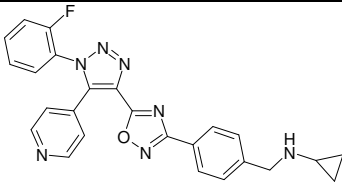
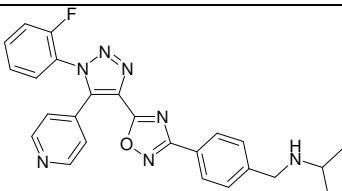
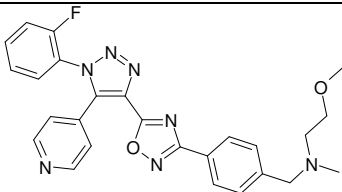
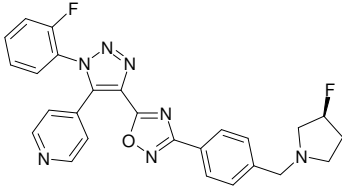
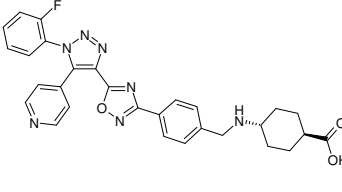
139		0,118	---
140		0,53	---
141		0,074	---
142		0,013	0,835
143		0,118	---

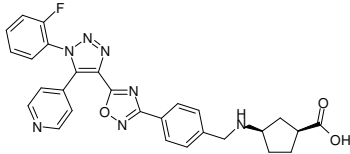
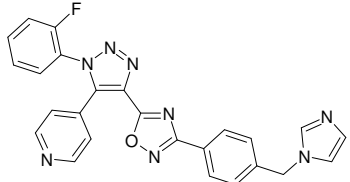
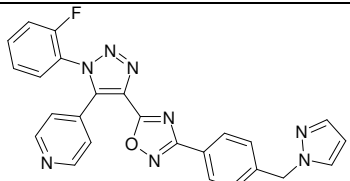
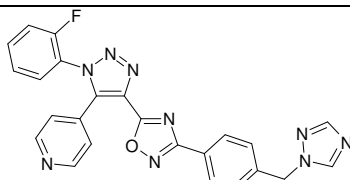
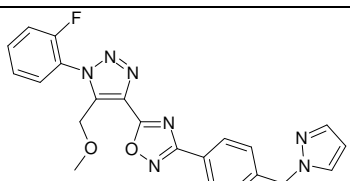
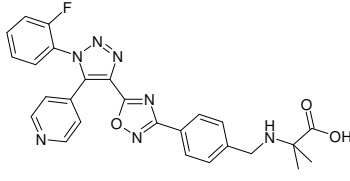
144	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)/N1=NO=C2C(=N1)C(=C2)c3ccncc3c4c5ccccc45F</chem>	0,108	---
145	 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1/N1=NO=C2C(=N1)C(=C2)c3ccncc3c4c5ccccc45F</chem>	0,23	---
146	 <chem>CN1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)/N1=NO=C3C(=N1)C(=C3)c4ccncc4c5c6ccccc56F</chem>	0,36	---
147	 <chem>COCCNc1ccc(cc1)/N1=NO=C2C(=N1)C(=C2)c3ccncc3c4c5ccccc45F</chem>	0,577	---
148	 <chem>CN1CCN1Cc2ccc(cc2)/N1=NO=C3C(=N1)C(=C3)c4ccncc4c5c6ccccc56F</chem>	0,508	---

149		0,039	---
150		0,043	---
151		0,34	---
152		0,078	---
153		0,09	---

154		0,918	---
155		0,251	---
156		0,027	---
157		0,218	---
158		0,056	---

159		0,574	---
160		0,071	---
161		0,545	---
162		0,211	---
163		0,08	---

164		0,027	---
165		0,017	---
166		0,218	---
167		0,015	---
168		0,016	---

	Quiral		
169		0,008	---
170		0,004	---
171		0,011	---
172		0,005	---
173		0,24	---
174		0,162	---

175		0,067	---
176		0,105	---
177		0,742	---

Ejemplo 179: modelos animales 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.

10 Se analizan los compuestos de fórmula (I) según el ensayo anterior y tienen una ED50 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 induce en ratones hembra de 9 semanas (C57BL/6, Elevage Janvier) mediante inmunización frente a MOG. Los ratones recibieron toxina pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) mediante administración i.p. y 100 µl de una emulsión que contenía el péptido MOG35-55 (NeoMPS, 200 µg/ratón), *Mycobacterium tuberculosis* (0,25 mg/ratón) en adyuvante completo de Freund (DIFCO), mediante inyección subcutánea en 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.

20 **Puntuación clínica**

-1- Cola

- 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:
 - 5 -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. Un retraso sugiera debilidad de las patas delanteras.
 - b- Se coloca al ratón en la rejilla superior de la jaula y se observa si pasa de un lado al otro. Si una o ambas patas resbala con frecuencia entre las barras se considera que el animal sufre parálisis parcial.
- Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.
- 10 - Puntuación = 3 Una o ambas patas traseras muestran signos de parálisis aunque se conservan determinados movimientos; por ejemplo, el animal puede agarrarse y 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.

-3- Patas anteriores:

- 15 - Puntuación = 0 Ratón normal que usa sus patas anteriores de forma activa para agarrarse y caminar y mantiene su cabeza erecta.
- Puntuación = 1 Puede caminar aunque con dificultad debido a debilidad en una o ambas patas, por ejemplo, se considera que el ratón presenta debilidad en las patas delanteras cuando el animal tiene dificultad para agarrarse a la rejilla superior de la jaula por la parte interior. Otro signo de debilidad es que al animal se le cae la cabeza.
- 20 - Puntuación = 2 Cuando una de las patas delanteras está paralizada (imposibilidad de agarrarse y el ratón da vueltas alrededor de la pata paralizada). En este momento, la cabeza también ha perdido la mayor parte de su tono muscular.
- Puntuación = 3 El ratón no puede moverse y es incapaz de alcanzar el alimento o el agua.

-4- Vejiga:

- Puntuación = 0 Ratón normal que controla por completo su vejiga.
- Puntuación = 1 Se considera que el ratón presenta incontinencia cuando la parte inferior de su cuerpo aparece empapado de orina.

-5- Muerte:

30 Puntuación = 15

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.

35 Ejemplo 180: preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1: comprimidos

Un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña 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

5 Un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas 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

10 Un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas (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 de malla 10 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.

Formulación 4: comprimidos

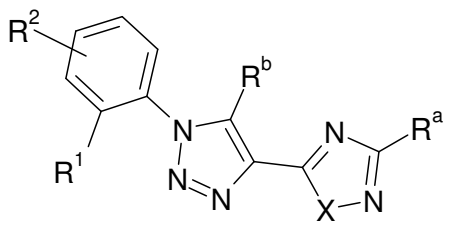
15 Un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto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

Formulación 5: inyección


20 Un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas se disuelve en un medio acuoso de solución salina estéril tamponada para inyección a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

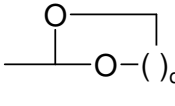
1. Un compuesto según la fórmula I:



donde

- 5 X es O o S;
- R¹ indica H, Hal, CF₃, OCF₃, CN o NO₂;
- R² es H, A o Hal;
- R^a es H, A, Ar o Het, siempre que R^a no sea un grupo benzo[1,3]dioxilo, o un grupo fenilo que no esté sustituido o esté sustituido por al menos un metilo, F, Cl, OMe y/u OEt, si R^b es un grupo metilo;
- 10 R^b es A, Ar, Het, OA, NHA o NA₂, Ar-alquilo o Het-alquilo;
- Hal es F, Cl, Br o I;
- A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por Hal, OR³, CN, CO₂R³, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, o N(R³)₂, y donde uno o más grupos de CH₂ no adyacentes, preferiblemente de 1 a 7, pueden estar sustituidos por O, NR³ o S y/o por grupos -CO-, -NR³CO-, -CONR³-, NR³CO₂-, -NR³CONR³-, -CH=CH-, -
- 15 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{o}$ , o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con 3 a 7 átomos de C en el anillo;
- q es 1, 2, 3 o 4
- Ar indica un anillo carbocíclico insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionados entre R⁴ y/o R⁵;
- 20 Ar-alquilo indica un grupo arilo unido al resto de la molécula a través de una cadena alquileno C₁-C₁₂, preferiblemente una cadena alquileno C₁-C₆. Se prefiere que el Ar-alquilo esté unido al resto de la molécula a través de un grupo metileno o etileno.
- Het indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede no estar sustituido o estar monosustituido, disustituido o trisustituido por un sustituyente seleccionados entre R⁴ y/o R⁵; y donde uno o más grupos CH₂ pueden estar sustituidos por -CO-
- 25 Het-alquilo indica un grupo Het unido al resto de la molécula a través de una cadena alquileno C₁-C₁₂, preferiblemente una cadena alquileno C₁-C₆. Se prefiere que Het-alquilo esté unido al resto de la molécula a través de un grupo metileno o etileno.
- 30 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre sí a partir de A, Hal, hidroxí, alcoxi, carboxi, carboxi-alquilo, perfluoro-alquilo, perfluoro-alcoxi, acilo, alquilsulfonilo, sulfonilo, -SO₂(R³)₂, ciano, nitro, amino, amido, alquilo opcionalmente sustituido por un carboxi, -N(R³)₂, -CO(NR³)₂, -OR³, (NR³)COR³, -CO₂R³, -COR³, o Ar-alquilo o Het-alquilo ambos opcionalmente sustituidos por A, Hal, un acilo, alquilsulfonilo, carboxi, -

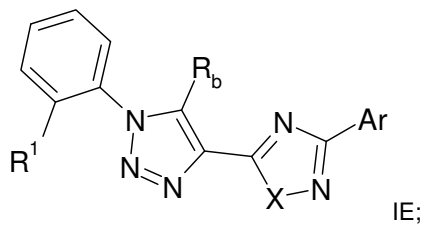
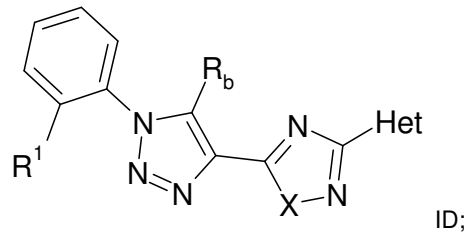
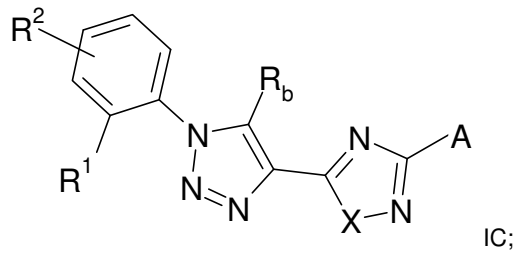
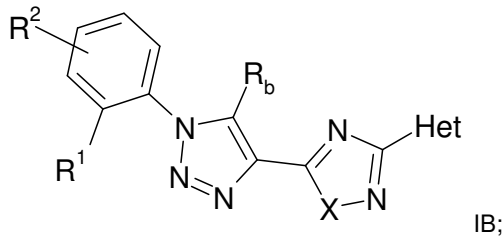
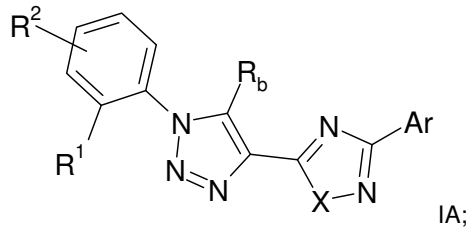
$N(R^3)_2$, $-CON(R^3)_2$, $-OR^3$, $(NR^3)COR^3$, $-CO_2R^3$, $-COR^3$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-SO_2$ alquilo, NR^3SO_2 alquilo, NR^3SO_2-

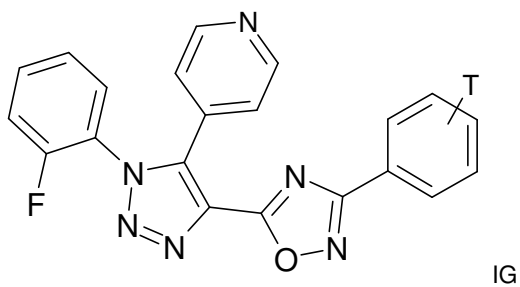
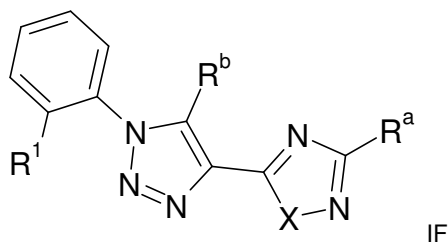
alquilo,  o alquilo C₁-C₆;

R³ es H o A;

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

2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula IA, IB, IC, ID, IE, IF y IG

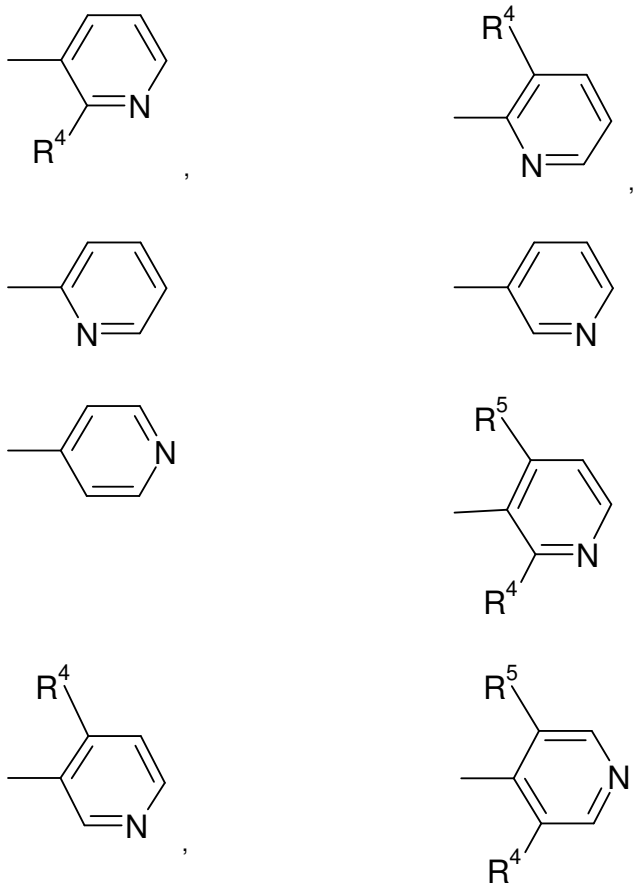


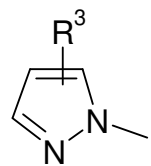
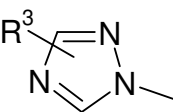
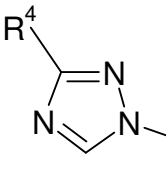
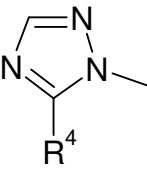
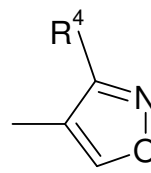
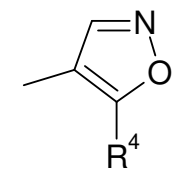
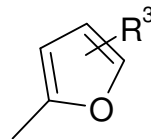
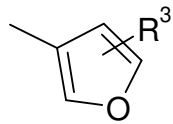
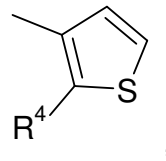
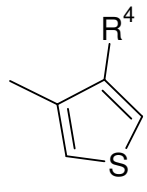
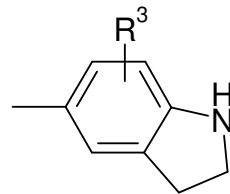
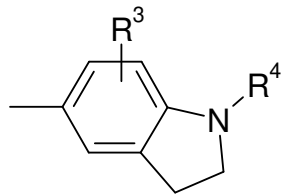
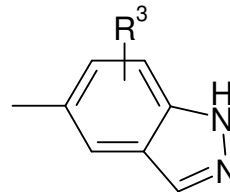
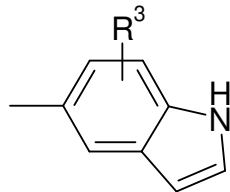
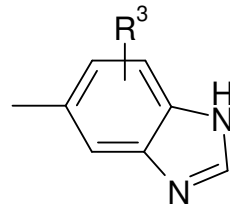
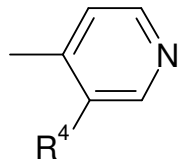


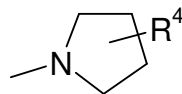
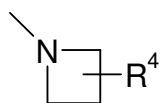
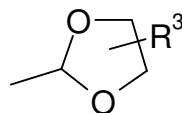
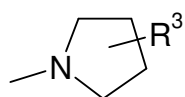
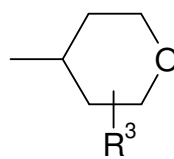
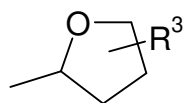
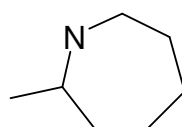
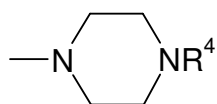
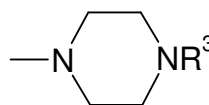
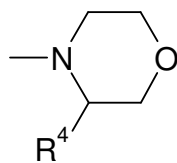
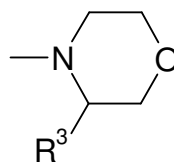
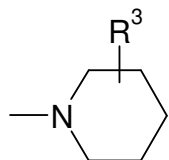
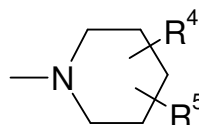
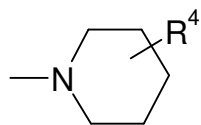
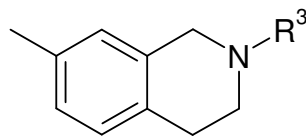
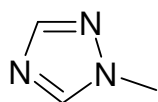
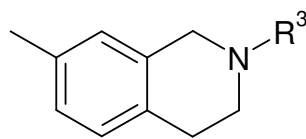
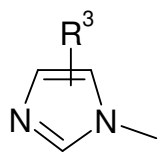
donde T es Het-alquilo, A, SO₂Me, R⁴ o R⁵ y donde X, R^a, R^b, R¹, R², R⁴, R⁵ son como se define en la reivindicación 1,

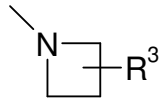
5 y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde Het se selecciona entre los siguientes grupos:





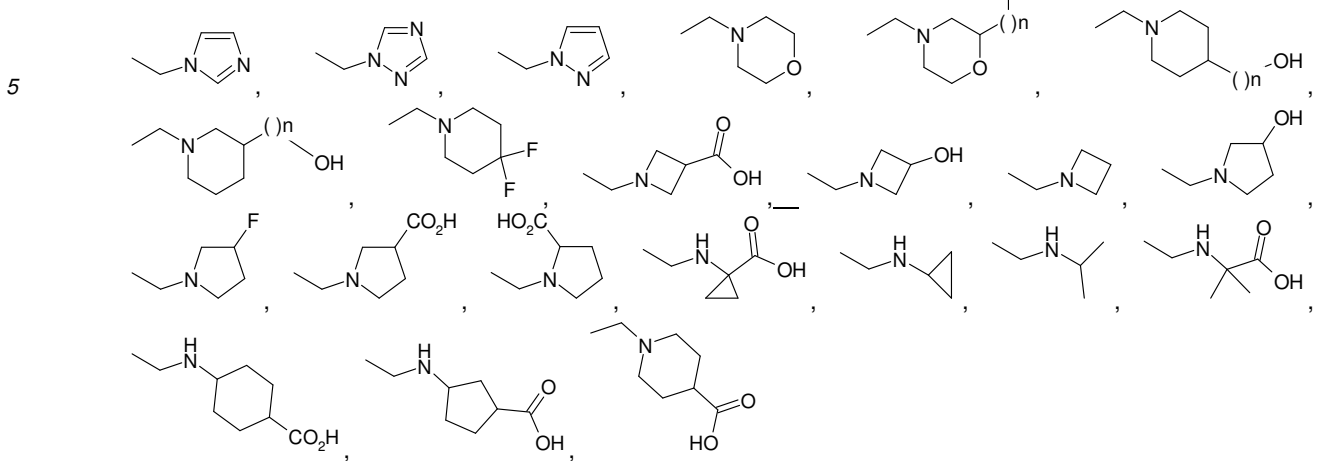




donde R^3 , R^4 y R^5 son como se define anteriormente.

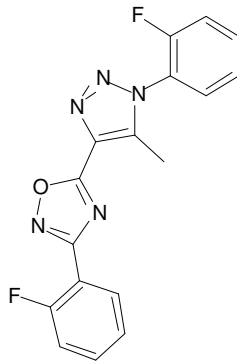
4. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde R^4 y R^5 se seleccionan entre los siguientes grupos:

Hal, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -(CH₂)_nOR³, -(CH₂)_nCOOR³, -SO₂Me, -SO₂N(R³)₂, -COR³, -CO(NR³)₂, -(CH₂)_nCOOtBu, -(CH₂)_nN(R³)₂, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nN(R³)(CH₂)_pOR³, -(CH₂)_nN(R³)(CH₂)_pCOOR³, -NHCOR³, NHSO₂R³,

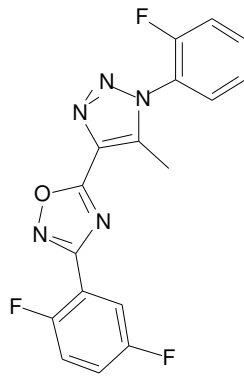


donde n y p son independientemente entre sí 0, 1, 2, 3 o 4 y R^3 es como se define en la reivindicación 1.

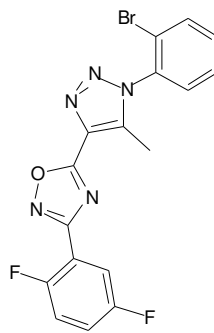
- 10 5. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 seleccionado entre el siguiente grupo:



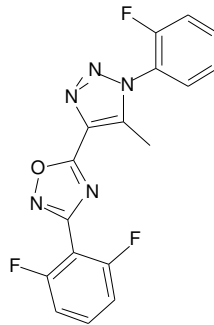
1



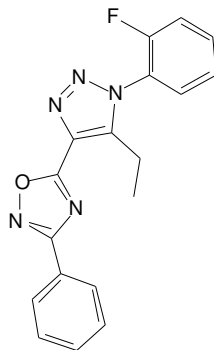
2



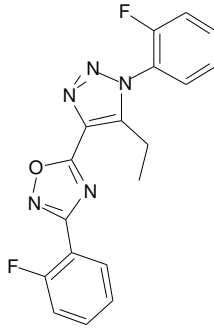
3



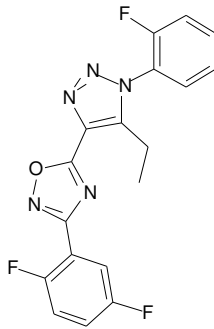
4



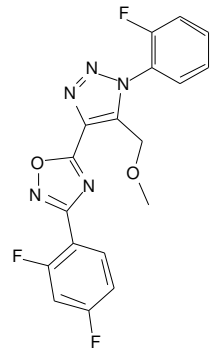
5



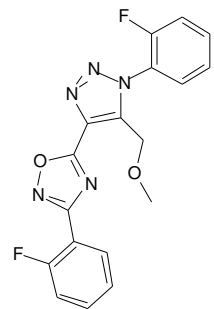
6



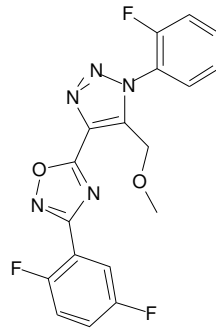
7



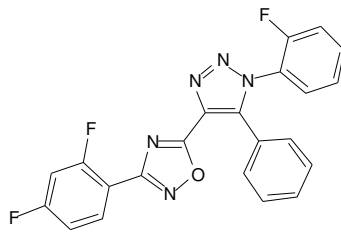
8



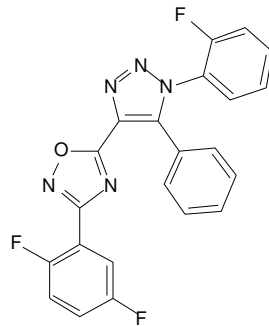
9



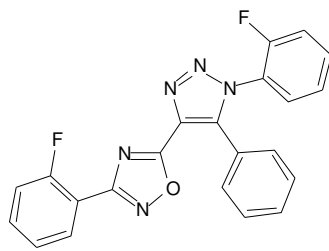
10



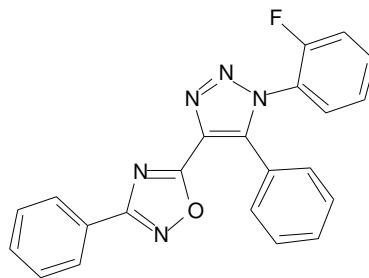
11



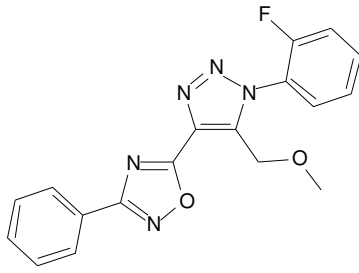
12



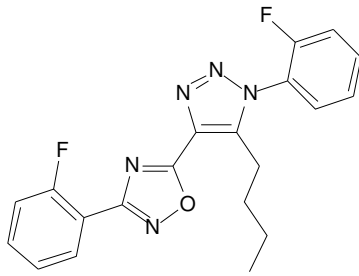
13



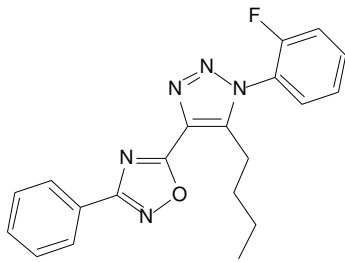
14



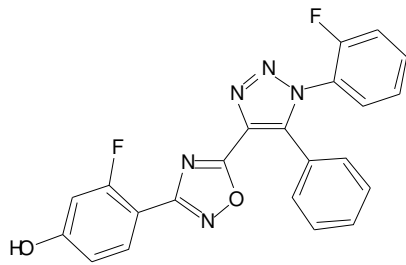
15



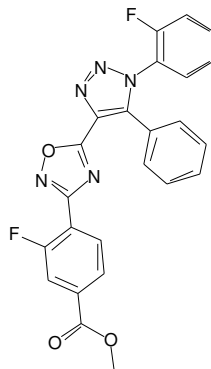
16



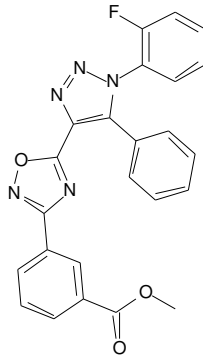
17



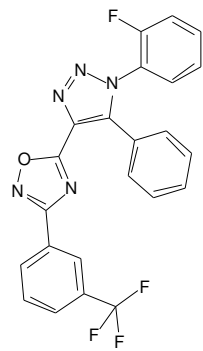
18



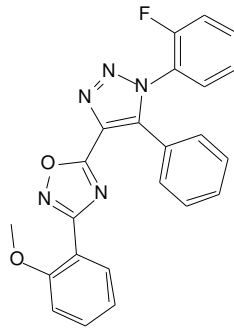
19



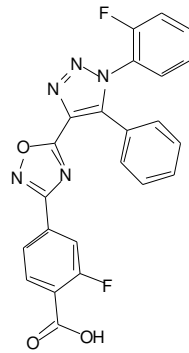
20



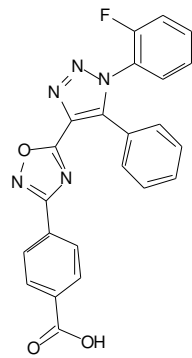
21



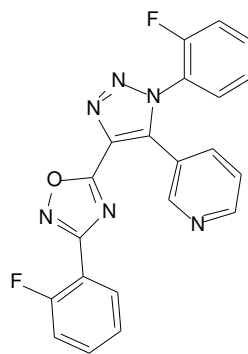
22



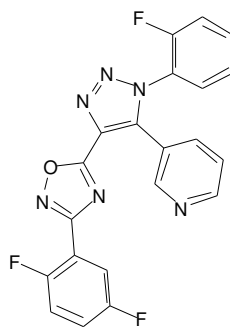
23



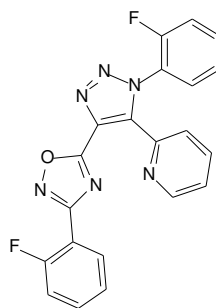
24



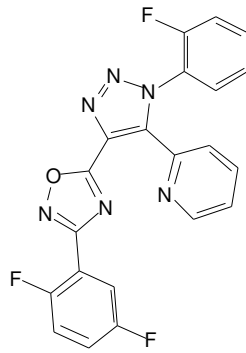
25



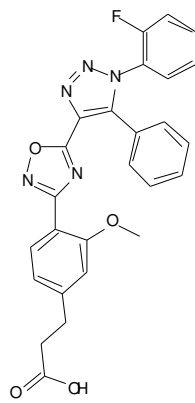
26



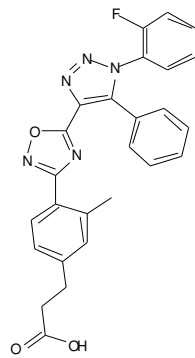
27



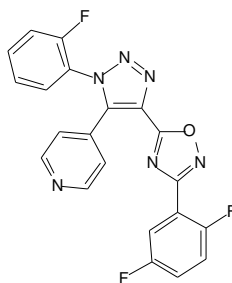
28



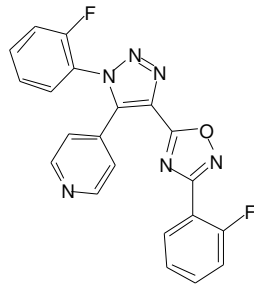
29



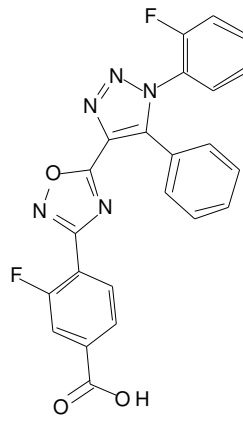
30



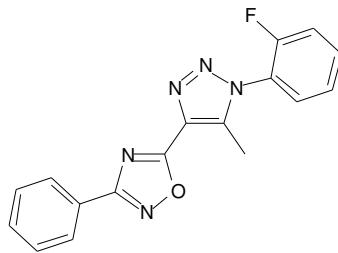
31



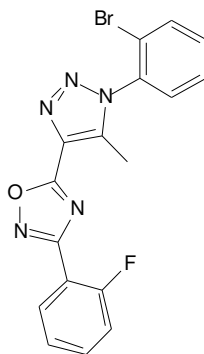
32



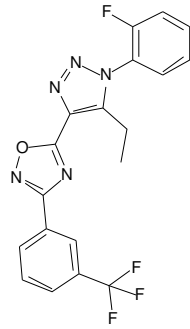
33



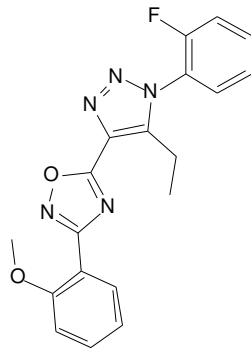
34



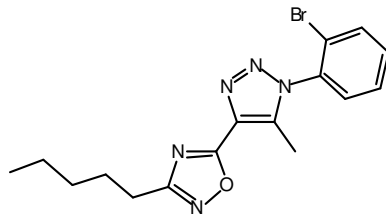
35



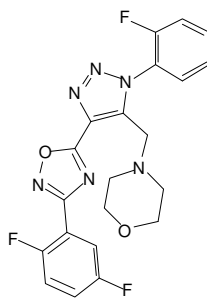
36



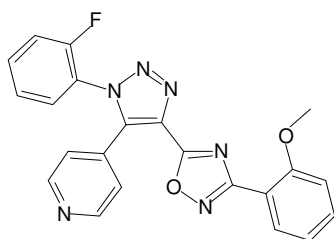
37



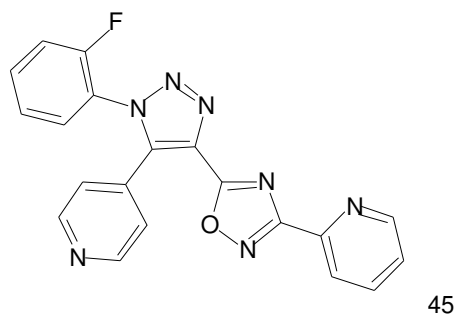
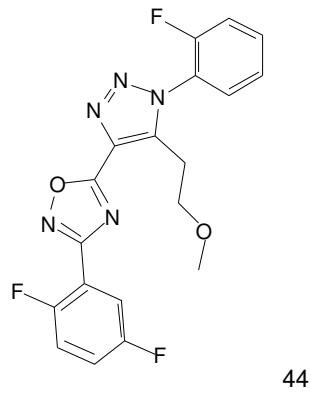
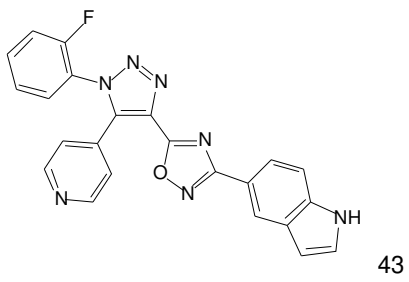
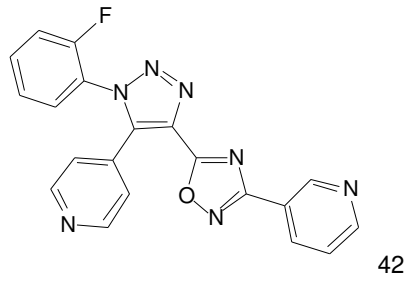
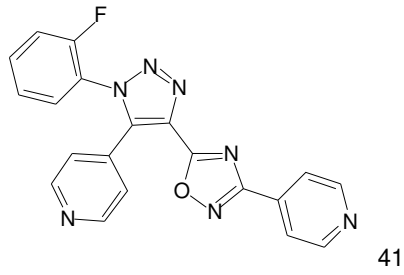
38

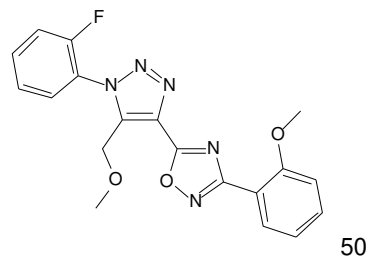
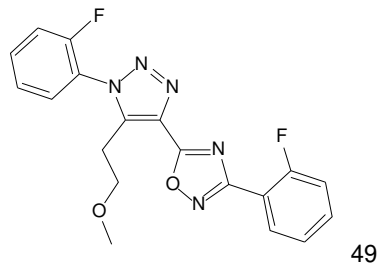
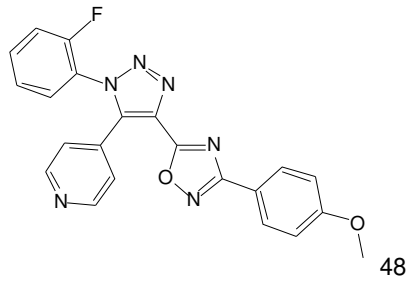
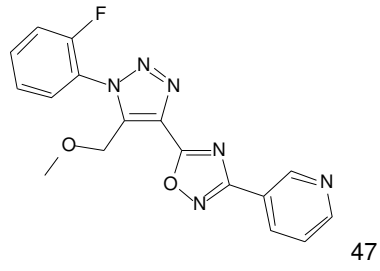
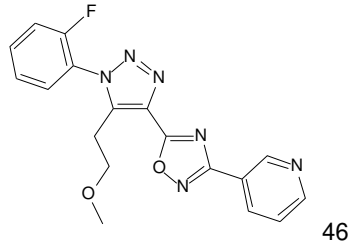


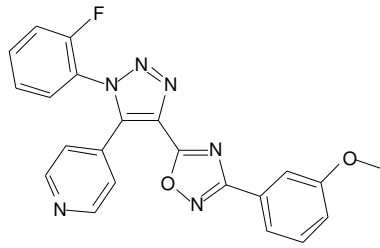
39



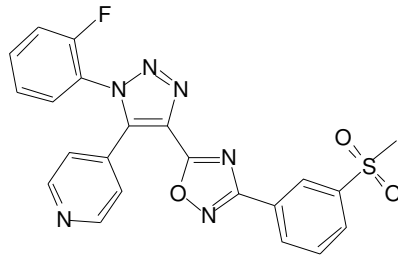
40



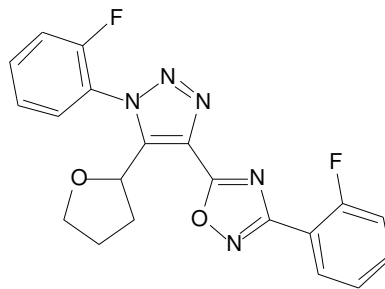




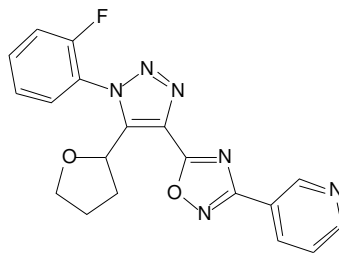
51



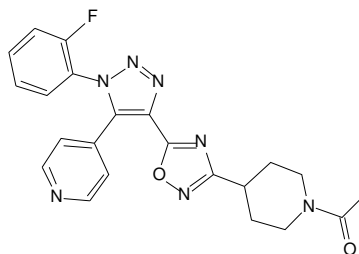
52



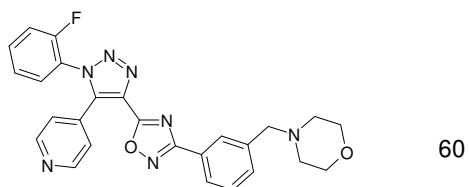
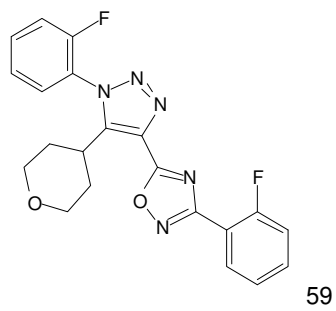
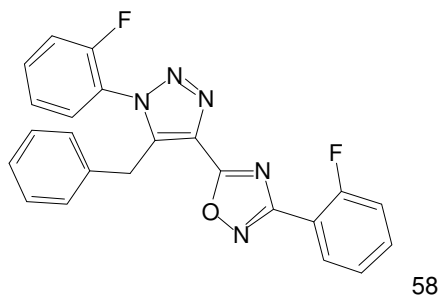
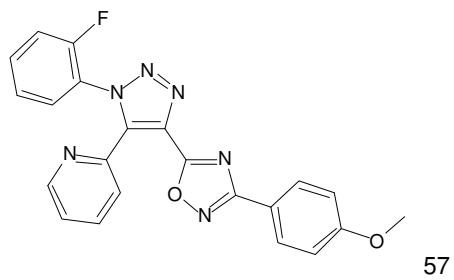
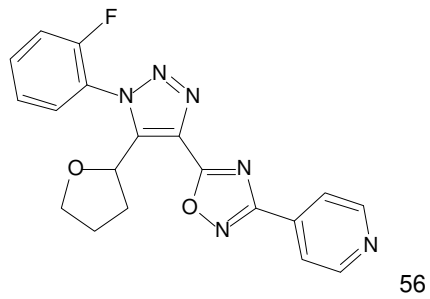
53

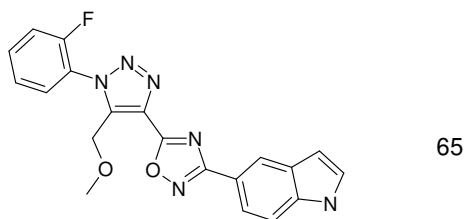
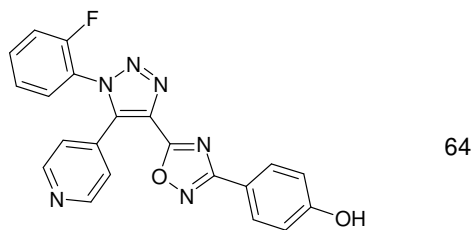
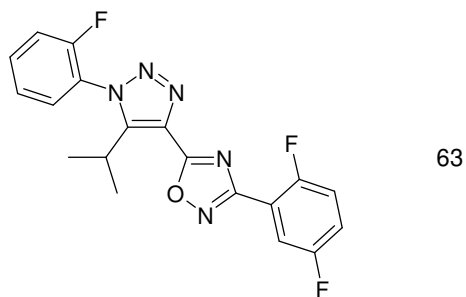
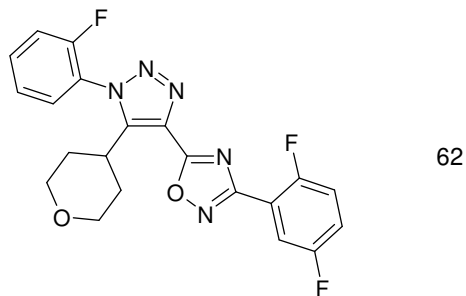
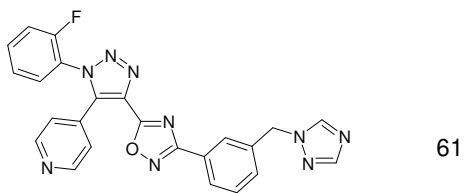


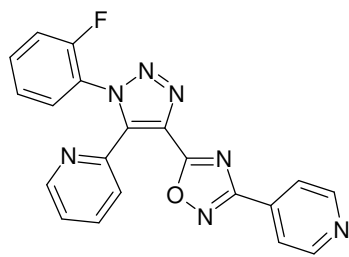
54



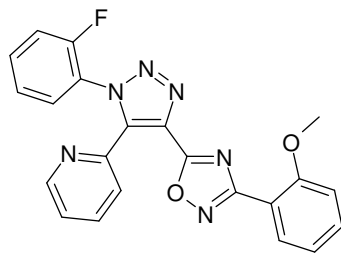
55



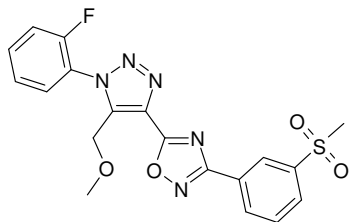




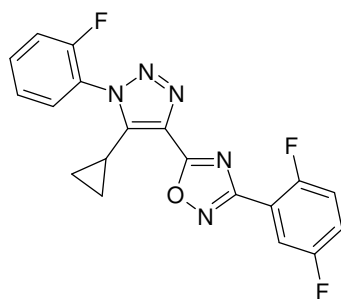
66



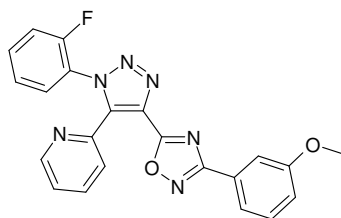
67



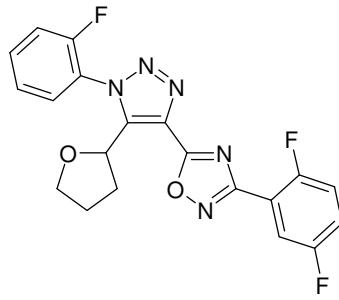
68



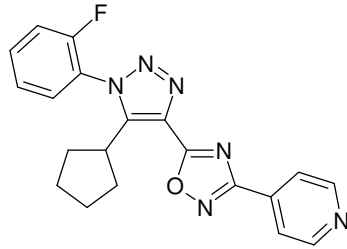
69



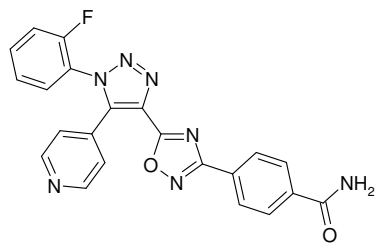
70



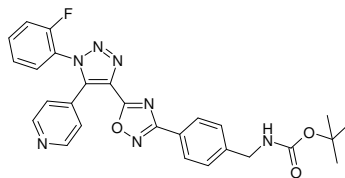
71



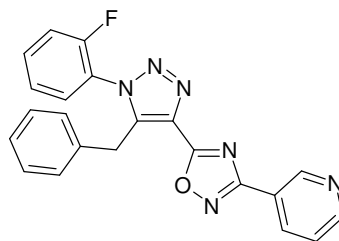
72



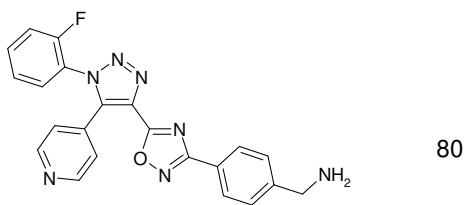
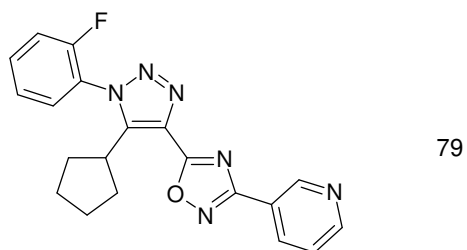
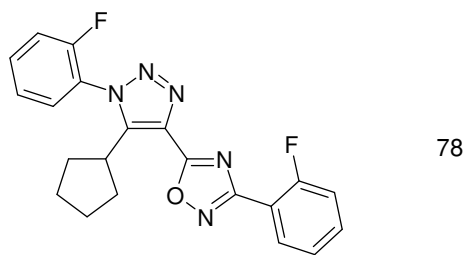
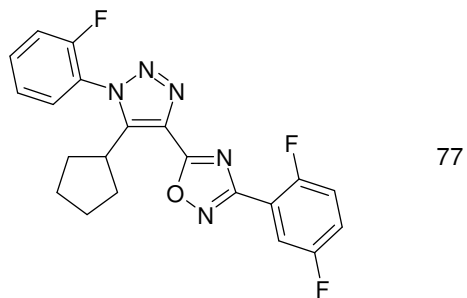
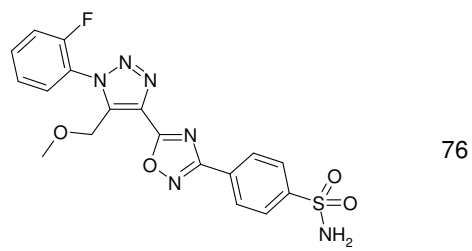
73

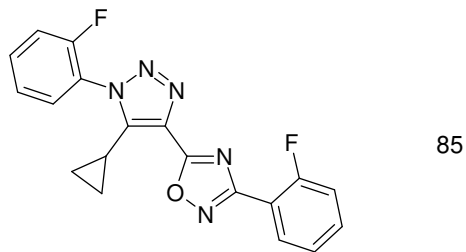
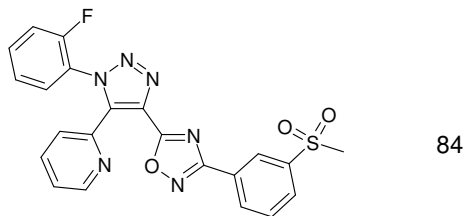
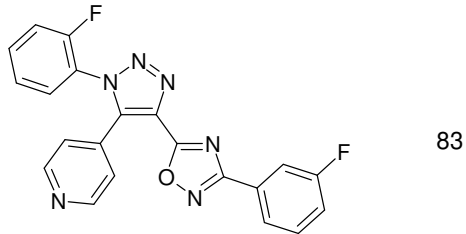
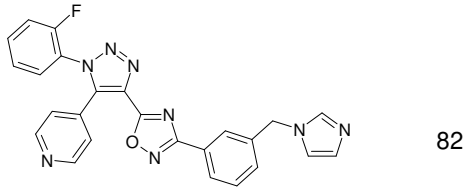
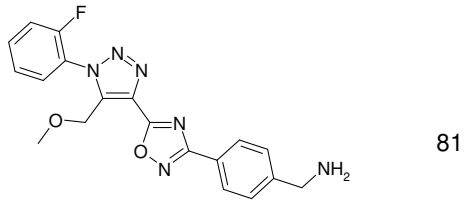


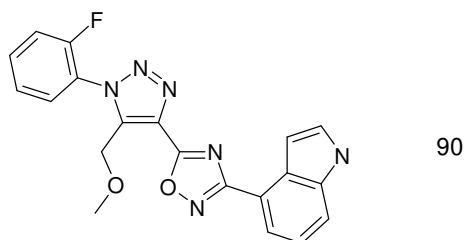
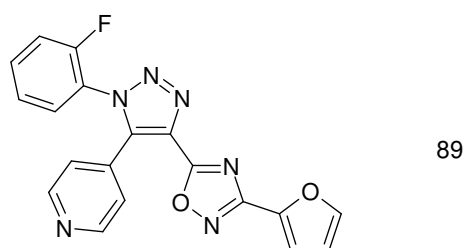
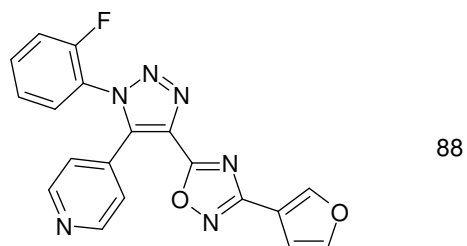
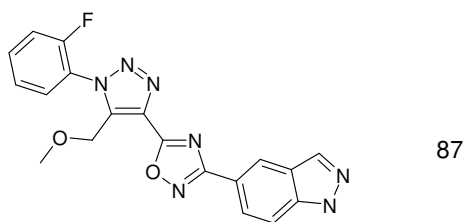
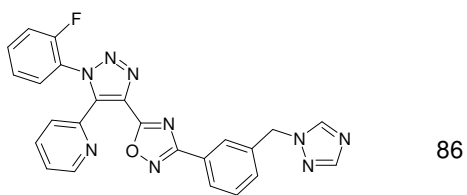
74

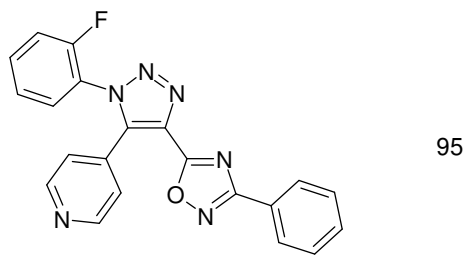
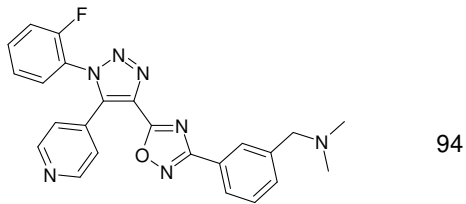
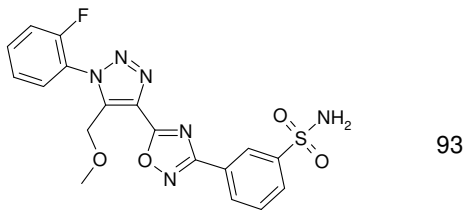
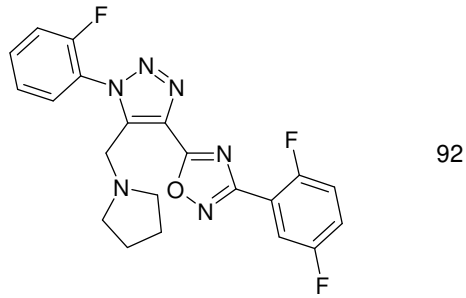
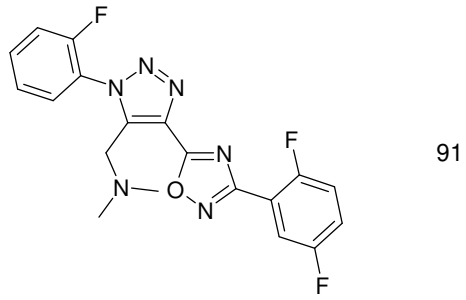


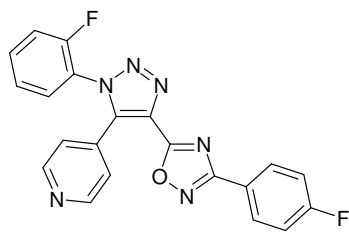
75



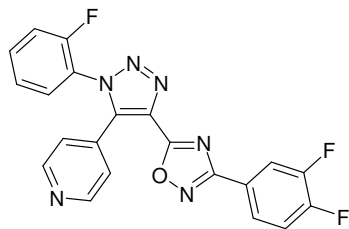




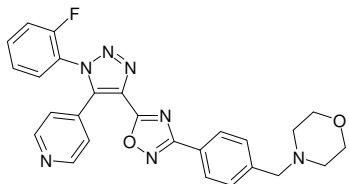




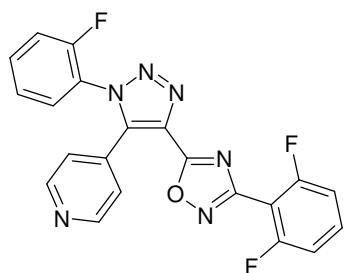
96



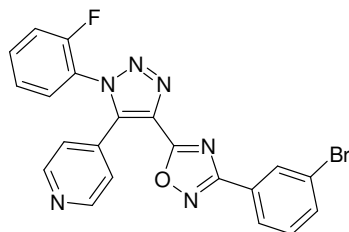
97



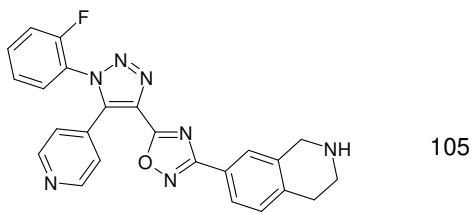
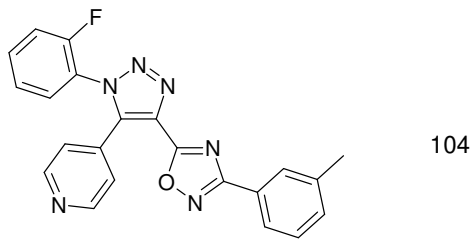
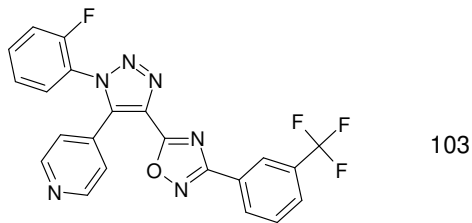
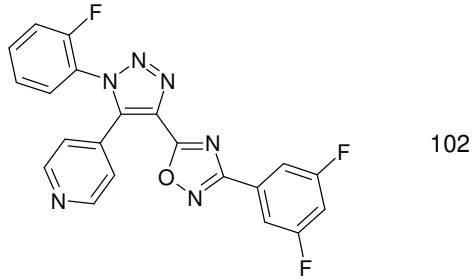
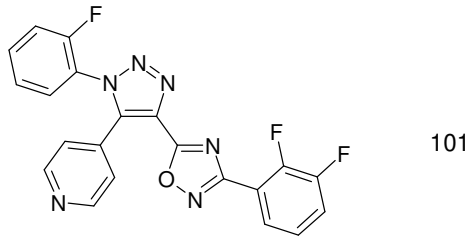
98



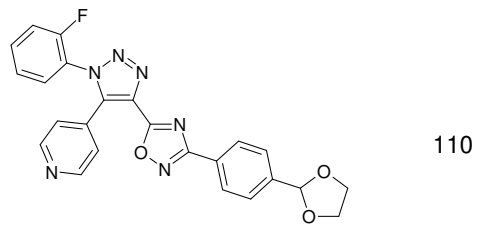
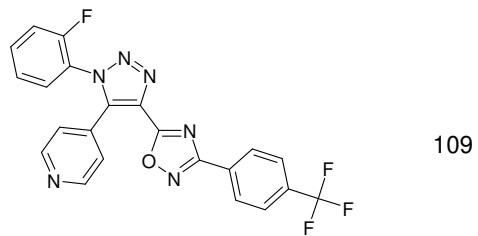
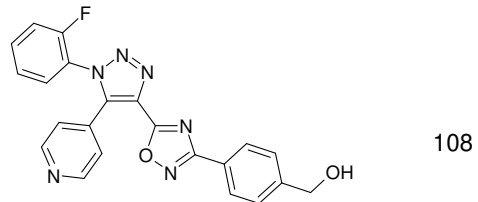
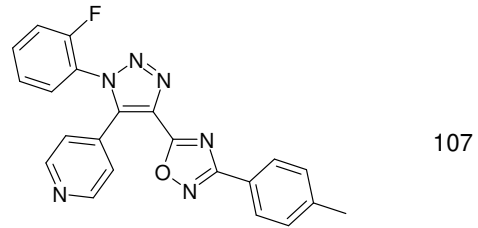
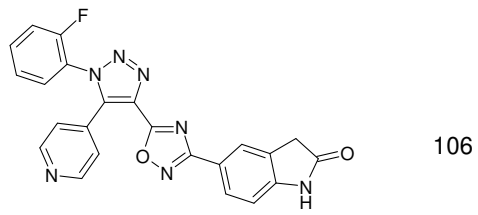
99

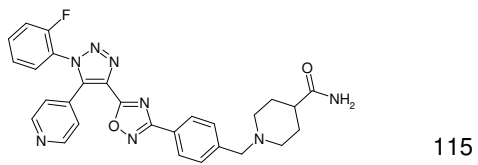
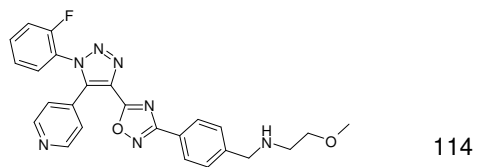
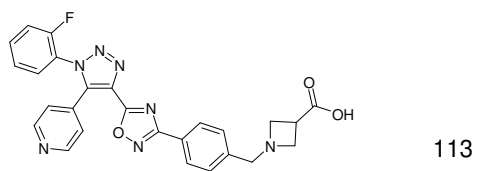
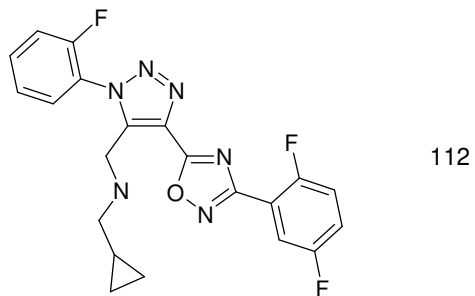
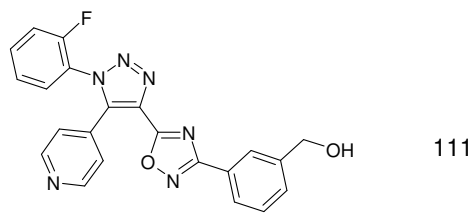


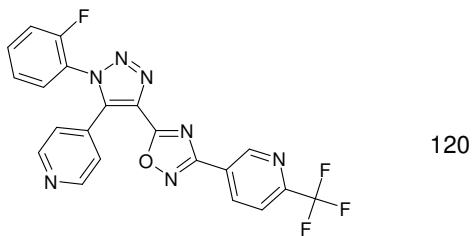
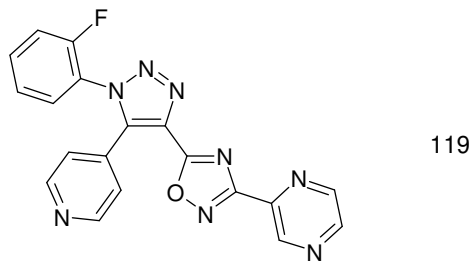
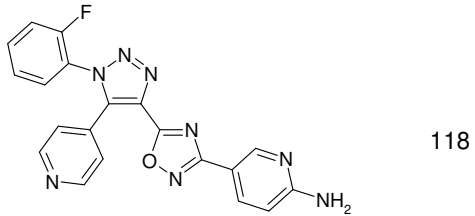
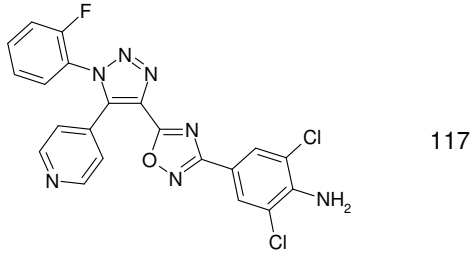
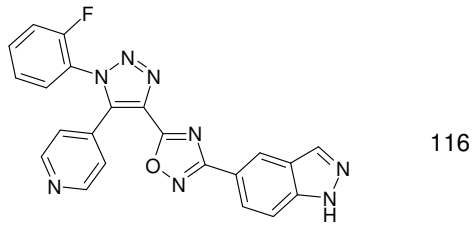
100

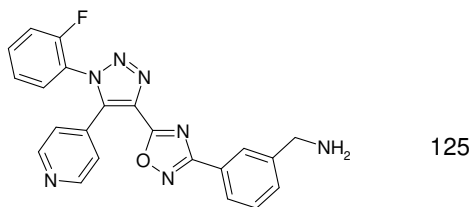
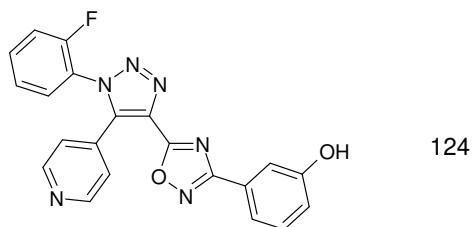
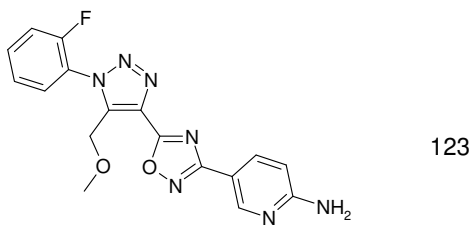
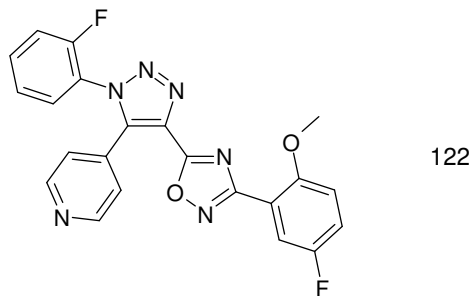
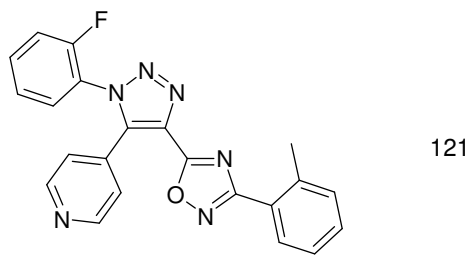


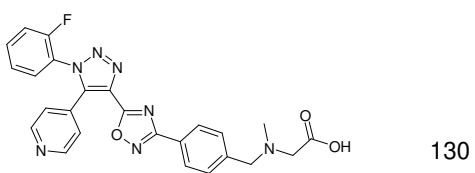
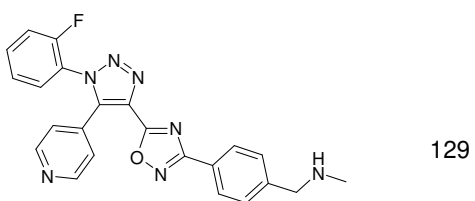
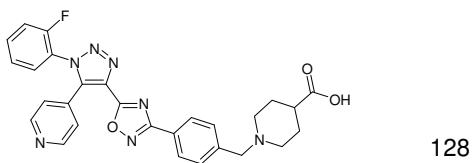
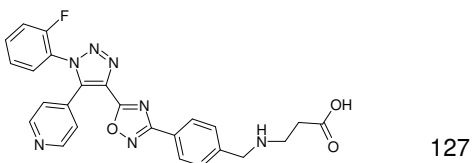
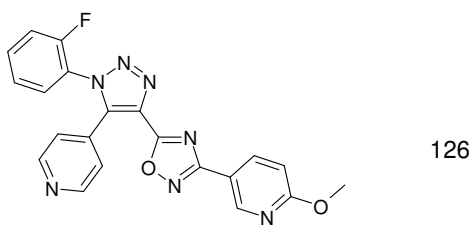
ES 2 693 109 T3

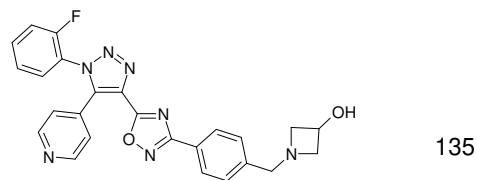
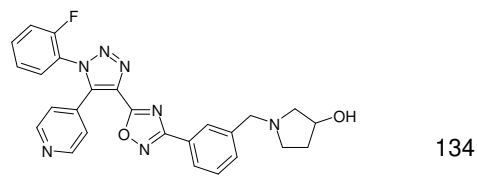
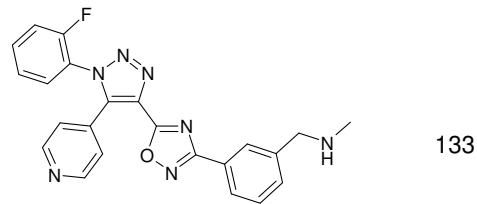
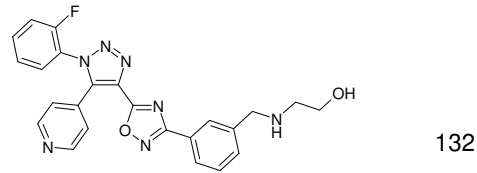
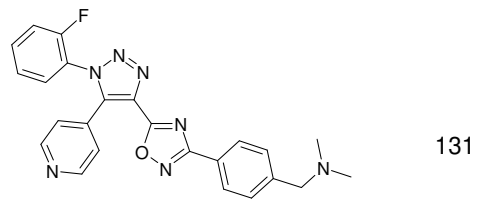


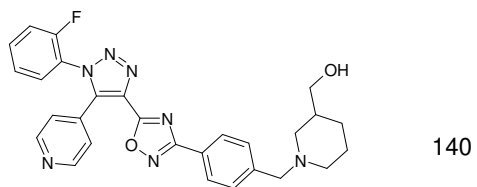
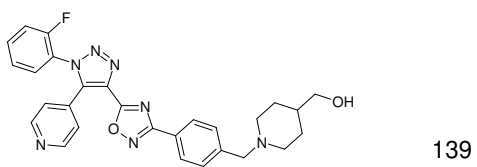
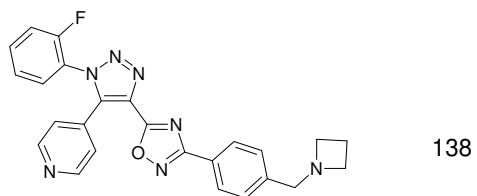
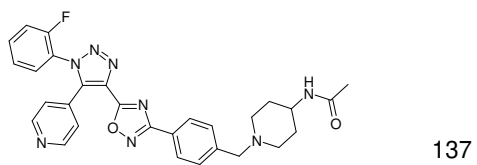
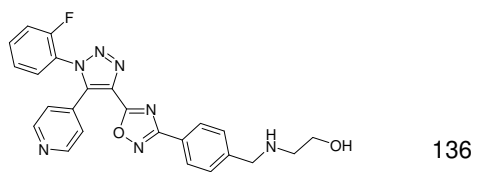


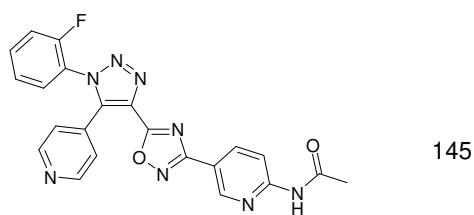
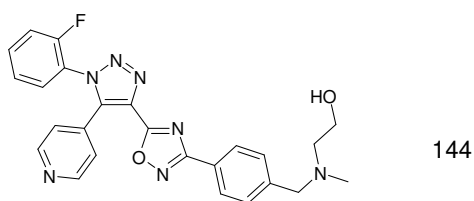
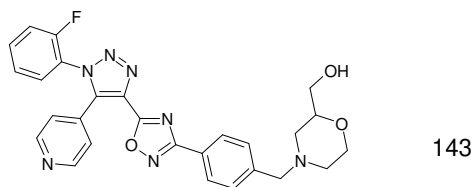
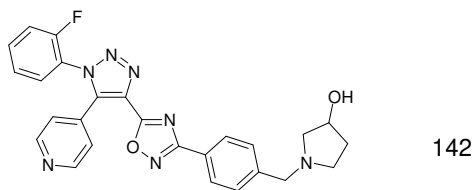
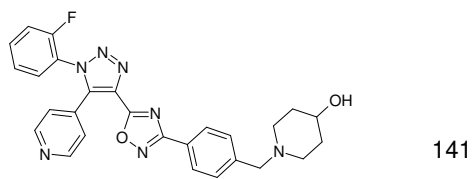


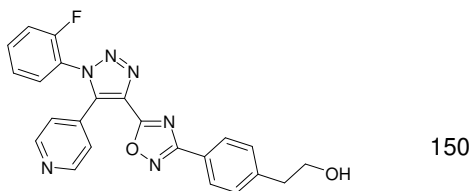
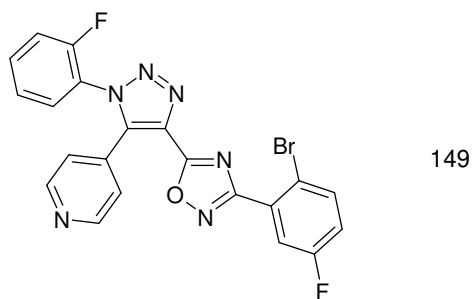
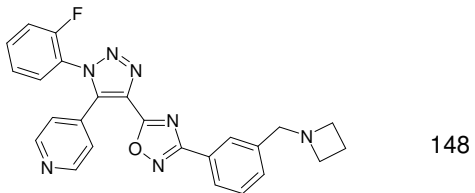
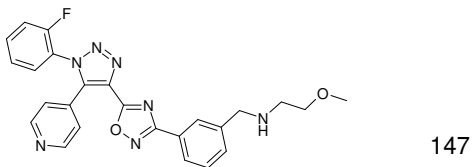
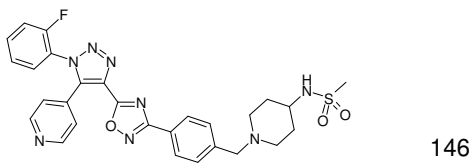


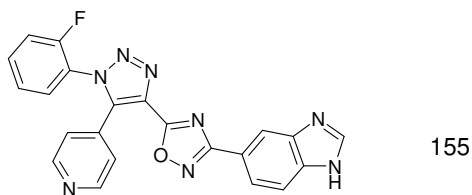
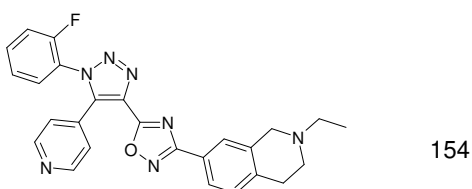
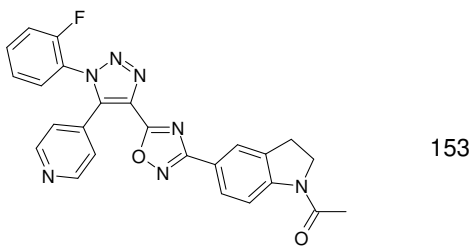
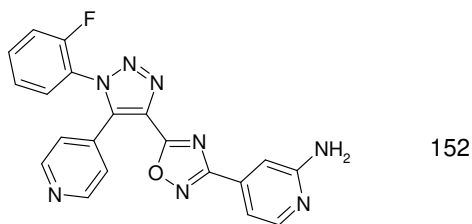
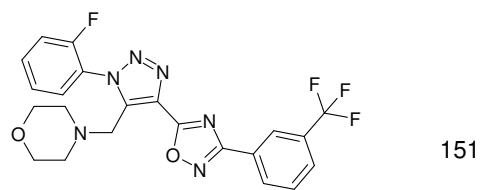


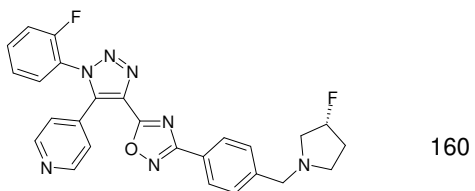
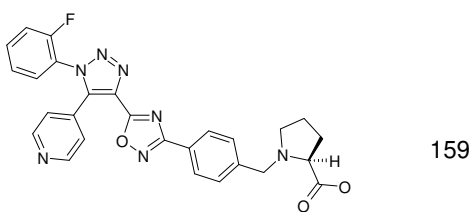
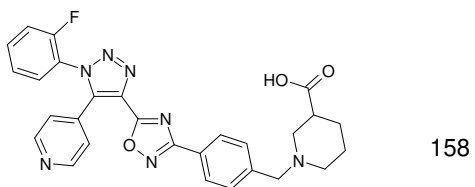
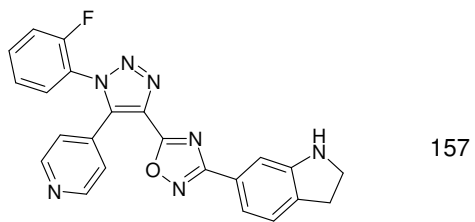
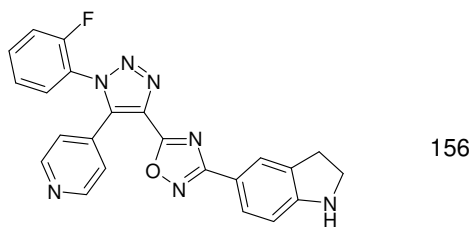


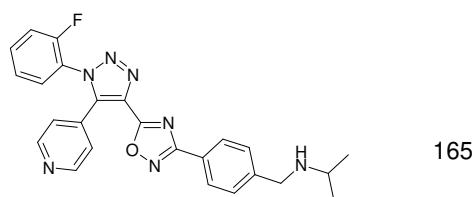
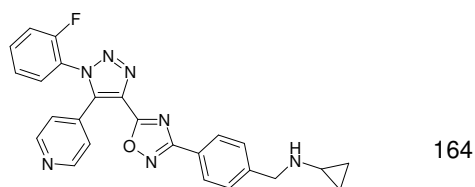
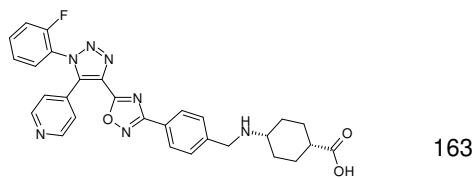
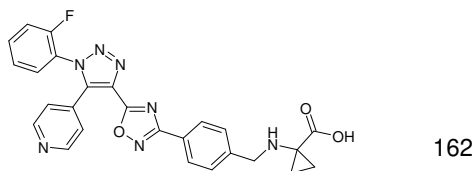
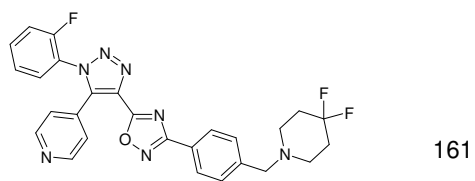


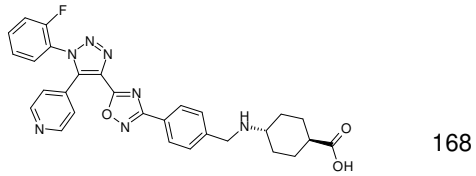
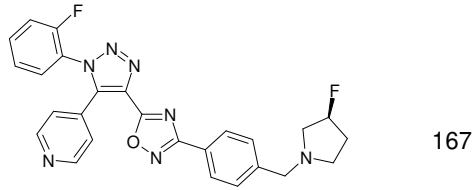
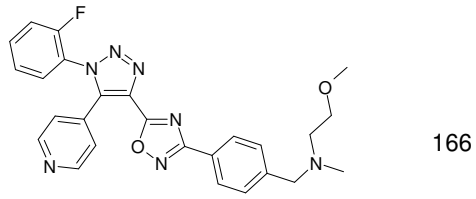




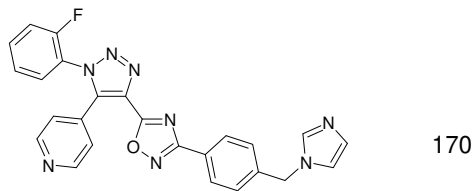
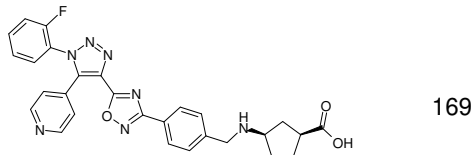


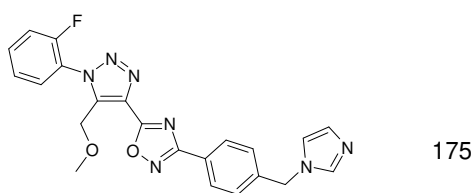
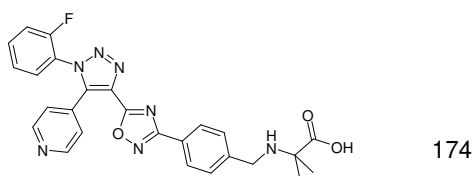
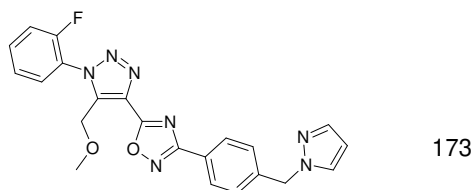
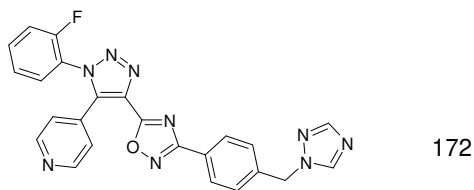
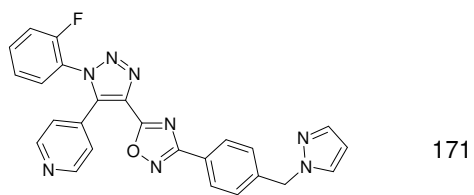


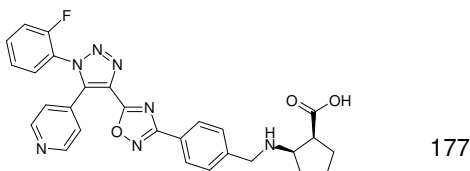
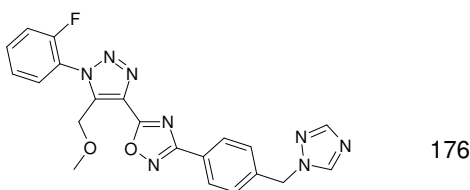




Quiral

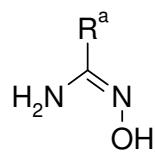






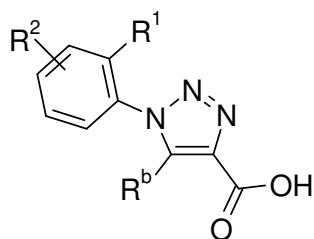
y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5
6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5 y/o los tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.
7. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5 y/o los tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.
- 10
8. Un kit que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5 y/o los tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo adicional.
9. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos.
- 15
10. Compuesto según la reivindicación 9 y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno asociado con la esfingosina 1-fosfato.
- 20
11. Compuesto según la reivindicación 9 o 10 y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora.
- 25
12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, asma, rechazo de trasplante de órgano o médula ósea o enfermedad de injerto contra huésped.
13. Un proceso para la preparación de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la etapa de hacer reaccionar los compuestos de fórmula II

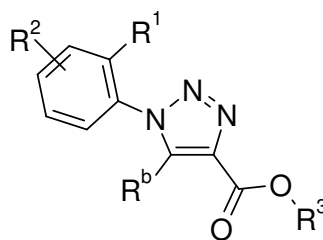


(II)

con compuestos de fórmula III o fórmula V



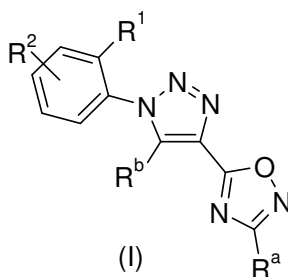
(III)



(V)

5

en presencia o ausencia de una base y un agente de acoplamiento, en un solvente adecuado, calentar a temperatura elevada con el posible uso de radiación de microondas, para obtener el compuesto de fórmula I;



(I)

10

14. El proceso según la reivindicación 13, en el que el solvente se elige entre un solvente polar o apolar seleccionado entre MeCN, THF, DMF, DCM, tolueno o una mezcla de ellos.
15. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 que tienen una EC₅₀ en ³⁵S-GTPγS para la unión al receptor S1P1 de menos de aproximadamente 5 μM.