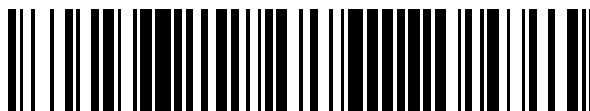


19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 742 077**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01) **A61K 31/5513** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01) **C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01) **C07D 403/10** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2014 PCT/IB2014/063143**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15008230**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2014 E 14766806 (5)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3022202**

54 Título: **Inhibidores de autotaxina que comprenden un núcleo de anillo heteroaromático de bencil-amida cíclica**

30 Prioridad:

**18.07.2013 EP 13177061**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BEATTIE, DAVID;**  
**BAETTIG, URS;**  
**LEGRAND, DARREN MARK;**  
**LISTER, ANDREW STUART;**  
**MCKENNA, JEFFREY;**  
**PEARCE, DAVID WILLIAM;**  
**SANDHAM, DAVID ANDREW;**  
**STEWART, OLIVER ROSS y**  
**THOMSON, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 742 077 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

Inhibidores de autotaxina que comprenden un núcleo de anillo heteroaromático de bencil-amida cíclica

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son inhibidores de autotaxina, composiciones farmacéuticas y medicamentos que los contienen, y a su uso en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos mediados por autotaxina.

10

Antecedentes de la invención

La autotaxina (ATX), también conocida como pirofosfatasa/ fosfodiesterasa de ectonucleótido (ENPP2), es una ectoenzima secretada que se sabe que posee actividad de lisofosfolipasa D (Umezu-Goto y colaboradores, 2002), y es responsable de la producción del mediador de lípido bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA) mediante la hidrólisis de lisofosfatidil-colina (LPC) (Tokumura y colaboradores, 2002). El LPA está altamente implicado en la patogénesis de un número de enfermedades fisiopatológicas, incluyendo cáncer (Liu y colaboradores, 2009; Mills y Moolenaar, 2003), dolor neuropático (Inoue y colaboradores, 2004) y fibrosis (Tager y colaboradores, 2008). Después de la producción del LPA, el lípido se enlaza a los receptores acoplados con proteína-G específicos, de los cuales hay siete isoformas conocidas (Noguchi y colaboradores, 2009). El enlace del LPA activa múltiples sendas de señalización (Mills y Moolenaar, 2003) incluyendo migración (van Dijk y colaboradores, 1998), proliferación y sobrevivencia (Brindley, 2004) celular. Otras respuestas celulares incluyen contracción del músculo liso, apoptosis y acumulación de plaquetas (Tigyi y Parrill, 2003).

La ATX fue originalmente identificada como un factor estimulante de la movilidad celular después del aislamiento a partir de células de melanoma A2058 humanas (Stracke y colaboradores, 1992). El trabajo subsiguiente en la enzima se enfocó hacia su función como un factor de movilidad debido a su expresión aberrante en muchos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama y renal (Stassar y colaboradores, 2001), linfoma de Hodgkin (Baumforth y colaboradores, 2005), linfoma folicular (Masuda, y colaboradores, 2008), así como fibrosis del pulmón y riñón (Hama y colaboradores, 2004). A los diez años siguientes a su descubrimiento, la ATX fue caracterizada como una lisofosfolipasa secretada (lisoPLD) (Tokumura y colaboradores, 2002; Gesta y colaboradores, 2002). Desde entonces la eliminación genética de ATX en ratones ha demostrado que el eje de señalización de la ATX-LPA tiene una función vital durante desarrollo embrionario del sistema cardiovascular y neural (Tanaka y colaboradores, 2006; van Meeteren y colaboradores, 2006), dando como resultado una mortalidad embrionaria temprana (Bachner y colaboradores, 1999).

La ATX pertenece a una familia de proteínas llamada pirofosfatasa/fosfodiesterasa de nucleótido (NPP), codificada por el gen ENPP. La familia consiste en siete enzimas estructuralmente relacionadas (ENPP 1-7) conservadas dentro de los vertebrados, las cuales están numeradas de acuerdo con su descubrimiento. Éstas fueron originalmente definidas por su capacidad para hidrolizar enlaces de pirofosfato o fosfoéster de diversos nucleótidos y derivados de nucleótidos *in vitro* (Stefan y colaboradores, 1999; Goding y colaboradores, 1998; Gijsbers y colaboradores, 2001), aunque la ENPP2 y los ésteres de fosfato de colina (ENPP6 y 7) tienen actividad específica para otras moléculas extracelulares no nucleótidas. La ENPP2 (ATX) es especial dentro de la familia debido a que es la única proteína secretada, mientras que otros miembros de ENPP son proteínas transmembrana (Stefan y colaboradores, 2005).

45 Por consiguiente, existe una necesidad de potentes inhibidores de ATX.

La Publicación Internacional Número WO2004/009588 (Pfizer) se refiere a compuestos de piperidina bicíclicos para utilizarse como antagonistas de CCR1.

50 La Publicación Internacional Número WO2006/066948 (Schering) se refiere a derivados de piperidina para utilizarse como antagonistas de CCR1. La Publicación Internacional Número WO2005/079769 (Schering) se refiere a derivados de piperazina para utilizarse como antagonistas de CCR1. La Publicación Internacional Número WO2004/037796 (Novartis) se refiere a derivados de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-fenil-propenona para utilizarse como antagonistas de CCR1.

55 La Publicación Internacional Número WO1998/56771 (Schering) se refiere a derivados de N-bencil-piperazina para utilizarse como antagonistas de quimiocina.

El documento WO09046804 divulga derivados de imidazol útiles como inhibidores de autotaxina.

60 El documento WO04009588 divulga derivados de piperidina bicíclicos como antagonista del receptor de quimiocinas CCR1.

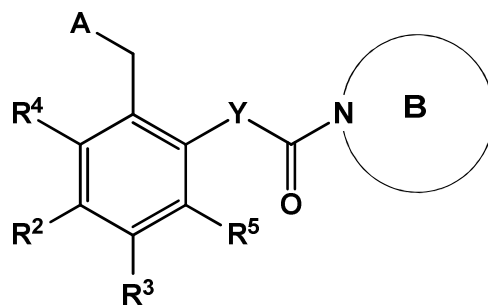
El documento WO04009533 divulga derivados de ácido acetilaminobenzoico y su uso para tratar enfermedades

asociadas con mutaciones terminadoras de ARNm.

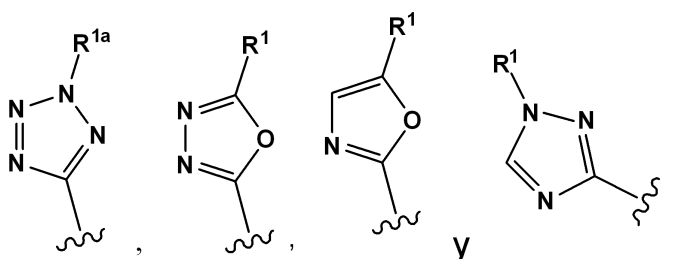
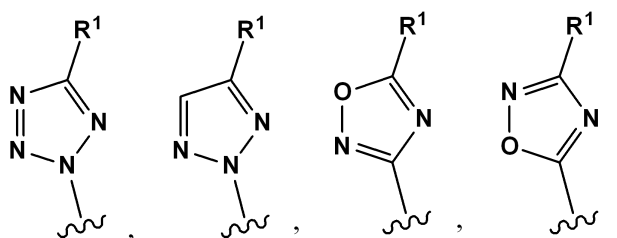
El documento WO04063169 divulga derivados de ácido hidroxámico útiles como inhibidores de histona-desacetilasa.

5 Breve descripción de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



- 10 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:  
A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



- 15 R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o  
R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o  
R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o  
R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;  
20 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;  
B se selecciona del grupo compuesto por  
(1) piperidin-1-ilo,  
(2) piperazin-1-ilo,  
(3) azetidín-1-ilo,  
25 (4) pirrolidin-1-ilo,  
(5) morfolín-4-ilo,  
(6) 1,4-diazepán-1-ilo,  
(7) tiazolidín-3-ilo, y  
(8) 2,5-diazabíciclo[2.2.2]octán-2-ilo;  
30 donde cada uno de los anillos (1) a (8) está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (v) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (viii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (ix) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- (xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$ ;
- (xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ ;
- (xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;
- (xiv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$ ;
- (xv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$ ;
- (xvi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$ ;
- (xvii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$ ;
- (xviii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$ ;
- (xix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-R^{Bf}$ ;
- (xx) halógeno;
- (xxi) OH;
- (xxii) oxo; y
- (xxiii) CN;

$R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- $R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

$R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

- $R^{Bc}$  y  $R^{Bd}$  o  $R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

- $R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

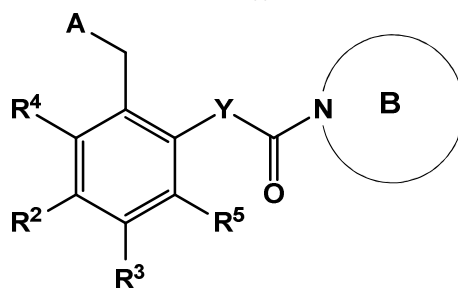
En otro aspecto, se proporcionan procesos para la preparación de los compuestos del primer aspecto.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos del primer aspecto, en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada a partir de fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden un compuesto del primer aspecto.

Descripción de las modalidades y divulgación adicional

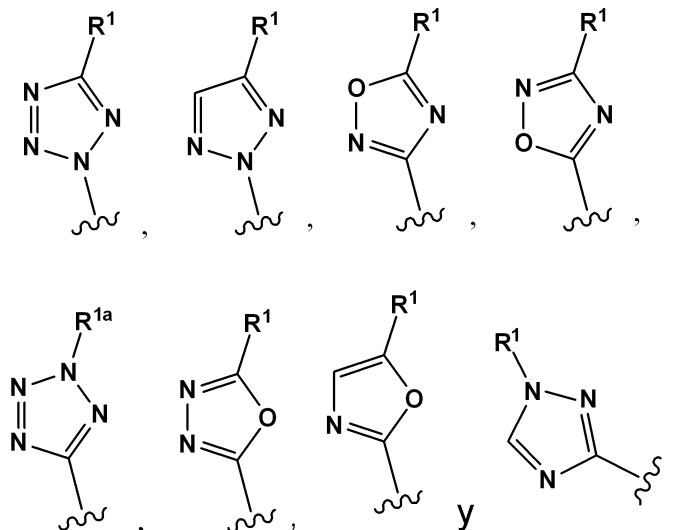
Divulgación 1: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

B es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo heterocíclico que contiene

nitrógeno de 4 a 8 miembros puenteado, cuyo anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puenteado está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- 5 (i)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (ii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -fenilo o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- 10 (iii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- 15 (v) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 20 (viii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (ix) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (x)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- (xi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -C(=O)R<sup>Bc</sup> o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -C(=O)R<sup>Bc</sup>;
- (xii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -C(=O)OR<sup>Be</sup> o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -C(=O)OR<sup>Be</sup>;
- 25 (xiii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ NR<sup>Bd</sup>-C(=O)R<sup>Bc</sup> o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -NR<sup>Bd</sup>-C(=O)R<sup>Bc</sup>;
- (xiv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ NR<sup>Bd</sup>-C(=O)OR<sup>Bc</sup> o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -NR<sup>Bd</sup>-C(=O)OR<sup>Bc</sup>;
- (xv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -C(=O)NR<sup>Bc</sup>R<sup>Bd</sup> o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -C(=O)NR<sup>Bc</sup>R<sup>Bd</sup>;
- (xvi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup> o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup>;
- (xvii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -NR<sup>Bd</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>Bf</sup>;
- 30 (xviii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup> o  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -O- $(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup>;
- (xix)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>Bf</sup>;
- (xx) halógeno;
- (xxi) OH;
- (xxii) oxo; y
- 35 (xxiii) CN;
- R<sup>Ba</sup>, R<sup>Bb</sup>, R<sup>Xa</sup>, R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- R<sup>Bc</sup>, R<sup>Be</sup> y R<sup>Bf</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -fenilo y  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- 45 R<sup>Bd</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o R<sup>Bc</sup> y R<sup>Bd</sup> o R<sup>Bd</sup> y R<sup>Be</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -C(=O)R<sup>Xc</sup>,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -C(=O)OR<sup>Xc</sup>,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- 60 R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de
- 65

1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

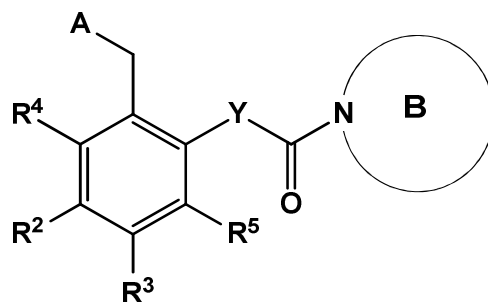
5  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

10 q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

con la condición de que el compuesto no es 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il-metil)-fenoxi]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo-[3.2.1]-oct-8-il]-etanon.

Divulgación 1.1: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):

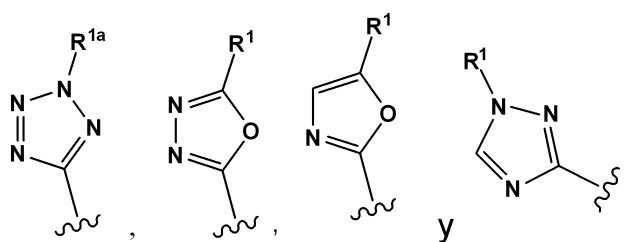
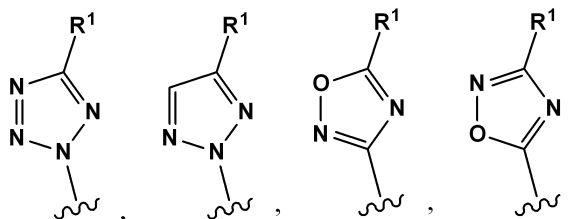


15

(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



20  $R^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN, y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^3$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^4$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son H; o

25  $R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN,  $R^3$  es halógeno, y  $R^4$  y  $R^5$  son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$  y  $-C=C(CH_3)-$ ;

B es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puentado, cuyo anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puentado está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

30 Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo

- está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (ii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -fenilo u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- 5 (iii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- 10 (v) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (viii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 15 (ix) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (x)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- (xi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$ ;
- (xii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)OR}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)OR}^{\text{Be}}$ ;
- (xiii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$ ;
- 20 (xiv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)OR}^{\text{Bc}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)OR}^{\text{Bc}}$ ;
- (xv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}}$ ;
- (xvi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$ ;
- (xvii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{-S(O)}_2\text{-R}^{\text{Bf}}$ ;
- (xviii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$ ;
- 25 (xix)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-R}^{\text{Bf}}$ ;
- (xx) halógeno;
- (xxi) OH;
- (xxii) oxo; y
- (xxiii) CN;
- 30  $\text{R}^{\text{Ba}}$ ,  $\text{R}^{\text{Bb}}$ ,  $\text{R}^{\text{Xa}}$ ,  $\text{R}^{\text{Xb}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- $\text{R}^{\text{Bc}}$ ,  $\text{R}^{\text{Be}}$  y  $\text{R}^{\text{Bf}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -fenilo y  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- $\text{R}^{\text{Bd}}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o
- $\text{R}^{\text{Bc}}$  y  $\text{R}^{\text{Bd}}$  o  $\text{R}^{\text{Bd}}$  y  $\text{R}^{\text{Be}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)R}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)OR}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$  y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- $\text{R}^{\text{Xc}}$ ,  $\text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o
- $\text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- 65 n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;



q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

en donde, cuando Q o R<sup>Bc</sup> es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1H-imidazol-4-ilo;

-1H-imidazol-5-ilo;

5 -1H-tetrazol-5-ilo;

-2H-tetrazol-5-ilo;

-1,3-oxazol-4-ilo;

-1,3-oxazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-5-ilo;

10 -1,3-tiazol-4-ilo;

-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

-isoxazol-5-ilo;

-isotiazol-5-ilo;

-pirazol-3-ilo; y

15 -pirazol-5-ilo;

entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)R<sup>Xc</sup>,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)OR<sup>Xc</sup>,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>;

y en donde, cuando Q o R<sup>Bc</sup> es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

25 -1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)R<sup>Xc</sup>,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)OR<sup>Xc</sup>,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>;

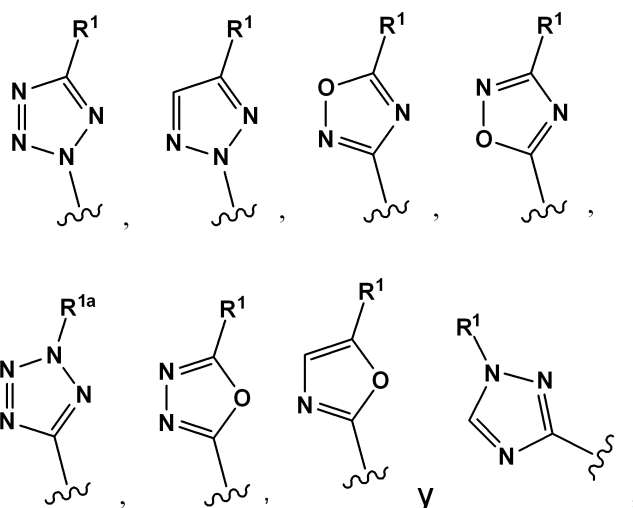
30 con la condición de que el compuesto no es 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il-metil)-fenoxi]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo-[3.2.1]-oct-8-il]-etanona.

El compuesto de 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il-metil)-fenoxi]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo-[3.2.1]-oct-8-il]-etanona se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO2004/009588 (Pfizer), la cual se refiere a compuestos de piperidina bicíclicos para utilizarse como antagonistas de CCR1.

35

Divulgación 2: Un compuesto o una sal de acuerdo con la modalidad 1, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



40 R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

45 R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

5 B es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puenteado, cuyo anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puenteado está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

10 (i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

15 (ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iv) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 (v) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(vii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(viii) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(ix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

25 (x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$ ;

(xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ ;

(xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;

(xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)OR^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)OR^{Be}$ ;

(xiv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$ ;

30 (xv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}R^{Be}$ ;

(xvi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$ ;

(xvii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$ ;

(xviii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-R^{Bf}$ ;

(xix) halógeno;

35 (xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R<sup>Ba</sup>, R<sup>Bb</sup>, R<sup>Xa</sup>, R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

40 R<sup>Bc</sup>, R<sup>Be</sup> y R<sup>Bf</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

R<sup>Bd</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

50 R<sup>Bc</sup> y R<sup>Bd</sup> o R<sup>Bd</sup> y R<sup>Be</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

60 R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo

de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

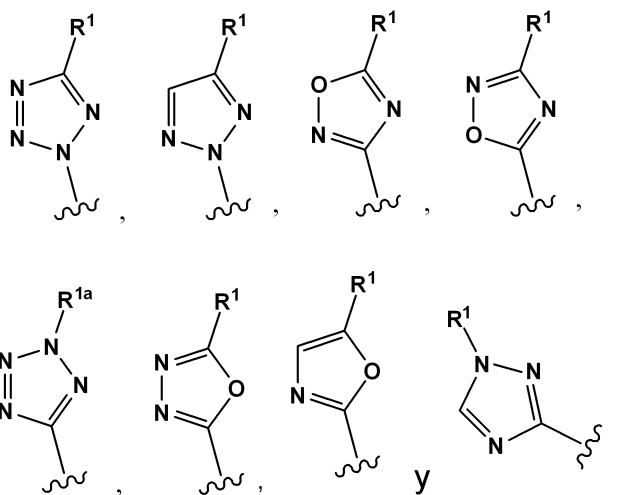
n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

con la condición de que el compuesto no es 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il-metil)-fenoxi]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo-[3.2.1]-oct-8-il]-etana.

Divulgación 2.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



$R^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN, y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^3$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^4$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son H; o

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN,  $R^3$  es halógeno, y  $R^4$  y  $R^5$  son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$  y  $-C=C(CH_3)-$ ;

B es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puenteado, cuyo anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puenteado está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iv) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(v) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(vii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(viii) hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- (ix)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$  cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- (x)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$ ;
- (xi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)OR}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)OR}^{\text{Be}}$ ;
- (xii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$ ;
- 5 (xiii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)OR}^{\text{Bc}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)OR}^{\text{Bc}}$ ;
- (xiv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}}$ ;
- (xv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$ ;
- (xvi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{-S(O)}_2\text{-R}^{\text{Bf}}$ ;
- (xvii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$ ;
- 10 (xviii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-R}^{\text{Bf}}$ ;
- (xix) halógeno;
- (xx) OH;
- (xxi) oxo; y
- (xxii) CN;
- 15  $\text{R}^{\text{Ba}}, \text{R}^{\text{Bb}}, \text{R}^{\text{Xa}}, \text{R}^{\text{Xb}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- $\text{R}^{\text{Bc}}, \text{R}^{\text{Be}}$  y  $\text{R}^{\text{Bf}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-
- 20  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -fenilo y  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- $\text{R}^{\text{Bd}}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o
- $\text{R}^{\text{Bc}}$  y  $\text{R}^{\text{Bd}}$  o  $\text{R}^{\text{Bd}}$  y  $\text{R}^{\text{Be}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6
- 25 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de
- 30 carbono, halógeno, CN,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)R}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)OR}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$  y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de
- 35 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- $\text{R}^{\text{Xc}}, \text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están
- 40 sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o
- 45  $\text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- 50 n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;
- q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;
- en donde, cuando Q o  $\text{R}^{\text{Bc}}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 55 -1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 60 -1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- 65 -pirazol-5-ilo;

entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ;

y en donde, cuando Q o  $R^{Bc}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1H-1,2,3-triazol-4-ilo;

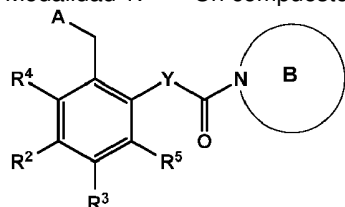
-2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ;

con la condición de que el compuesto no es 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il-metil)-fenoxi]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo-[3.2.1]-oct-8-il]-etanonona.

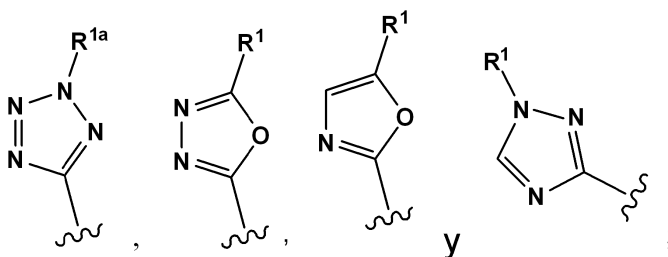
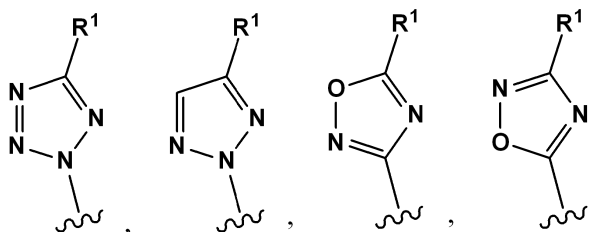
Modalidad 1: Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



$R^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN, y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^3$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^4$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son H; o

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN,  $R^3$  es halógeno, y  $R^4$  y  $R^5$  son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$  y  $-C=C(CH_3)-$ ;

B se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(1) piperidin-1-ilo,

(2) piperazin-1-ilo,

(3) azetidín-1-ilo,

- (4) pirrolidin-1-ilo,  
 (5) morfolin-4-ilo,  
 (6) 1,4-diazepan-1-ilo,  
 (7) tiazolidin-3-ilo, y  
 5 (8) 2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octan-2-ilo;  
 en donde cada uno de los anillos (1) a (8) está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;  
 Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:
- (i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;  
 10 (ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;  
 (iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;  
 15 (iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;  
 20 (v) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 (vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 (vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 (viii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 25 (ix) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 (x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;  
 (xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$ ;  
 (xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ ;  
 (xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;  
 30 (xiv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$ ;  
 (xv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$ ;  
 (xvi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$ ;  
 (xvii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$ ;  
 (xviii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$ ;  
 35 (xix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-R^{Bf}$ ;  
 (xx) halógeno;  
 (xxi) OH;  
 (xxii) oxo; y  
 (xxiii) CN;
- 40  $R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 $R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;  
 $R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o  
 50  $R^{Bc}$  y  $R^{Bd}$  o  $R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;  
 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ , en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;  
 55  $R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

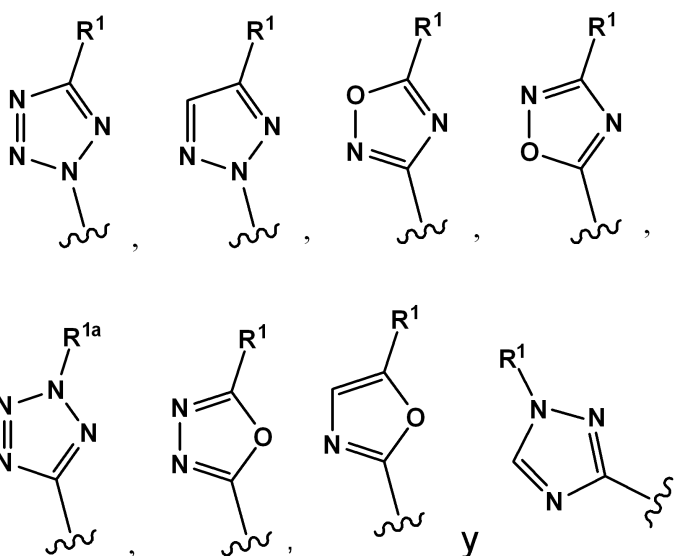
$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

Divulgación 3.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



$R^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN, y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^3$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^4$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son H; o

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN,  $R^3$  es halógeno, y  $R^4$  y  $R^5$  son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$  y  $-C=C(CH_3)-$ ;

B se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (1) piperidin-1-ilo,
- (2) piperazin-1-ilo,
- (3) azetidin-1-ilo,
- (4) pirrolidin-1-ilo,
- (5) morfolin-4-ilo,
- (6) 1,4-diazepan-1-ilo,
- (7) tiazolidin-3-ilo, y
- (8) 2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octan-2-ilo;

en donde cada uno de los anillos (1) a (8) está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

(ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

- (iii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- 5 (iv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- (v) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 10 (vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (viii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (ix) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (x)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- (xi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$ ;
- 15 (xii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)OR}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)OR}^{\text{Be}}$ ;
- (xiii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}}$ ;
- (xiv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)OR}^{\text{Bc}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)OR}^{\text{Bc}}$ ;
- (xv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}}$ ;
- (xvi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$ ;
- 20 (xvii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{-S(O)}_2\text{-R}^{\text{Bf}}$ ;
- (xviii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$ ;
- (xix)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-R}^{\text{Bf}}$ ;
- (xx) halógeno;
- (xxi) OH;
- 25 (xxii) oxo; y
- (xxiii) CN;

$\text{R}^{\text{Ba}}$ ,  $\text{R}^{\text{Bb}}$ ,  $\text{R}^{\text{Xa}}$ ,  $\text{R}^{\text{Xb}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- 30  $\text{R}^{\text{Bc}}$ ,  $\text{R}^{\text{Be}}$  y  $\text{R}^{\text{Bf}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -fenilo y  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

- 35  $\text{R}^{\text{Bd}}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$\text{R}^{\text{Bc}}$  y  $\text{R}^{\text{Bd}}$  o  $\text{R}^{\text{Be}}$  y  $\text{R}^{\text{Bd}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

- 40 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)R}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)OR}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$  y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$ , en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

- 50  $\text{R}^{\text{Xc}}$ ,  $\text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

- 55  $\text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

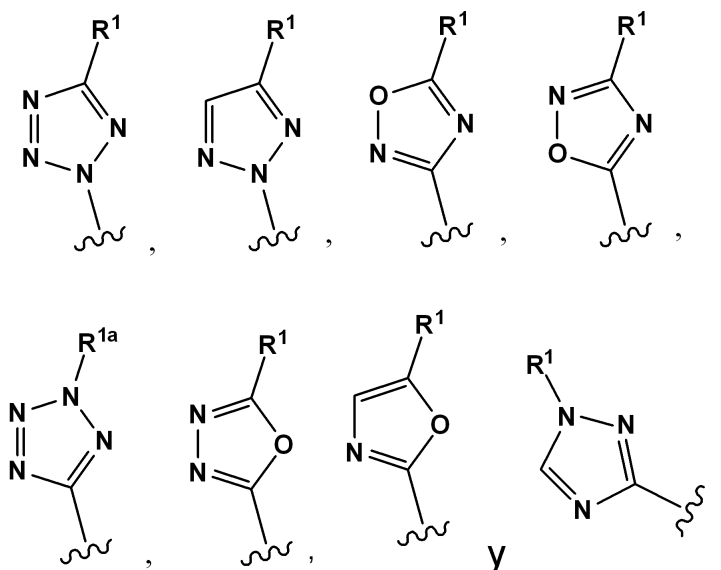
q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

en donde, cuando Q o  $\text{R}^{\text{Bc}}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

- 65 -1H-imidazol-4-ilo;



- 5 -1H-imidazol-5-ilo;  
 -1H-tetrazol-5-ilo;  
 -2H-tetrazol-5-ilo;  
 -1,3-oxazol-4-ilo;  
 -1,3-oxazol-5-ilo;  
 -1,3-tiazol-5-ilo;  
 -1,3-tiazol-4-ilo;  
 -1,2,4-oxadiazol-3-ilo;  
 -isoxazol-5-ilo;  
 10 -isotiazol-5-ilo;  
 -pirazol-3-ilo; y  
 -pirazol-5-ilo;  
 entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ;  
 15 y en donde, cuando Q o R<sup>Bc</sup> es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:  
 20 -1H-1,2,3-triazol-4-ilo;  
 -2H-1,2,3-triazol-4-ilo;  
 -1H-1,2,3-triazol-5-ilo;  
 entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .  
 25  
 Divulgación 4: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, en donde:  
 30 A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



- R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o  
 35 R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o  
 R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o  
 R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;  
 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;  
 40 B se selecciona a partir del grupo que consiste en:  
 (1) piperidin-1-ilo,  
 (2) piperazin-1-ilo,

- (3) azetidín-1-ilo,  
 (4) pirrolidín-1-ilo,  
 (5) morfolín-4-ilo,  
 (6) 1,4-diazepán-1-ilo,  
 (7) tiazolidín-3-ilo, y  
 (8) 2,5-diazabíciclo-[2.2.2]-octán-2-ilo;

en donde cada uno de los anillos (1) a (8) está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iv) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (v) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (viii) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (ix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- (x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$ ;
- (xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ ;
- (xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;
- (xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$ ;
- (xiv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$ ;
- (xv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$ ;
- (xvi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$ ;
- (xvii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$ ;
- (xviii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-R^{Bf}$ ;
- (xix) halógeno;
- (xx) OH;
- (xxi) oxo; y
- (xxii) CN;

$R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- (40)  $R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

$R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

- (50)  $R^{Bc}$  y  $R^{Bd}$  o  $R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

- X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

- (65)  $R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo

de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa} R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

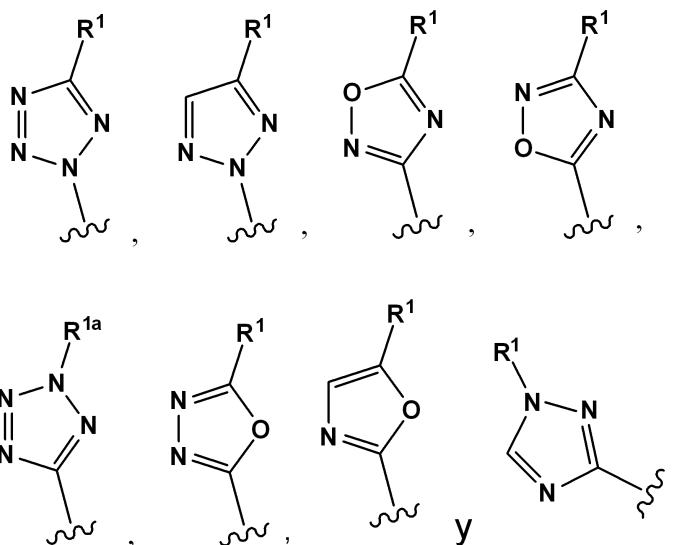
$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa} R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

Divulgación 4.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



$R^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN, y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^3$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^4$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son H; o

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN,  $R^3$  es halógeno, y  $R^4$  y  $R^5$  son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$  y  $-C=C(CH_3)-$ ;

B se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (1) piperidin-1-ilo,
- (2) piperazin-1-ilo,
- (3) azetidín-1-ilo,
- (4) pirrolidin-1-ilo,
- (5) morfolin-4-ilo,
- (6) 1,4-diazepan-1-ilo,
- (7) tiazolidin-3-ilo, y
- (8) 2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octan-2-ilo;

en donde cada uno de los anillos (1) a (8) está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i)  $-(CR^{Ba} R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba} R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(ii)  $-(CR^{Ba} R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros u  $-O-(CR^{Ba} R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iii)  $-(CR^{Ba} R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba} R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

- (iv) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
(v) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
(vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
(vii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
5 (viii) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
(ix)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono};$   
(x)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}} \text{ u } -\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}};$   
(xi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)OR}^{\text{Be}} \text{ u } -\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)OR}^{\text{Be}};$   
(xii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}} \text{ u } -\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)R}^{\text{Bc}};$   
10 (xiii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)OR}^{\text{Bc}} \text{ u } -\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{NR}^{\text{Bd}}\text{-C(=O)OR}^{\text{Bc}};$   
(xiv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}} \text{ u } -\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C(=O)NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}};$   
(xv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}} \text{ u } -\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}};$   
(xvi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{-S(O)}_2\text{-R}^{\text{Bf}};$   
(xvii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}} \text{ u } -\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}};$   
15 (xviii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S(O)}_2\text{-R}^{\text{Bf}};$   
(xix) halógeno;  
(xx) OH;  
(xxi) oxo; y  
(xxii) CN;  
20  $\text{R}^{\text{Ba}}, \text{R}^{\text{Bb}}, \text{R}^{\text{Xa}}, \text{R}^{\text{Xb}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 $\text{R}^{\text{Bc}}, \text{R}^{\text{Be}}$  y  $\text{R}^{\text{Bf}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono}$ , hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-heteroarilo de 5 o 6 miembros}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-fenilo}$  y  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-heterociclilo de 5 o 6 miembros}$ , en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;  
 $\text{R}^{\text{Bd}}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o  
 $\text{R}^{\text{Bc}}$  y  $\text{R}^{\text{Bd}}$  o  $\text{R}^{\text{Be}}$  y  $\text{R}^{\text{Bd}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;  
X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono}$ , halógeno, CN,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-heterociclilo de 5 o 6 miembros}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-heteroarilo de 5 o 6 miembros}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-fenilo}$ , oxo, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)R}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)OR}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$  y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C(=O)NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono}$ , hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;  
 $\text{R}^{\text{Xc}}, \text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono}$ , hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-heterociclilo de 5 o 6 miembros}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono}$ , haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o  
50  $\text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono}$ , hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;  
55 n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;  
q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;  
en donde, cuando Q o  $\text{R}^{\text{Bc}}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:  
-1H-imidazol-4-ilo;  
-1H-imidazol-5-ilo;  
60 -1H-tetrazol-5-ilo;  
-2H-tetrazol-5-ilo;  
-1,3-oxazol-4-ilo;  
-1,3-oxazol-5-ilo;  
-1,3-tiazol-5-ilo;  
65 -1,3-tiazol-4-ilo;

-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;  
 -isoxazol-5-ilo;  
 -isotiazol-5-ilo;  
 -pirazol-3-ilo; y  
 -pirazol-5-ilo;

5 entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ;

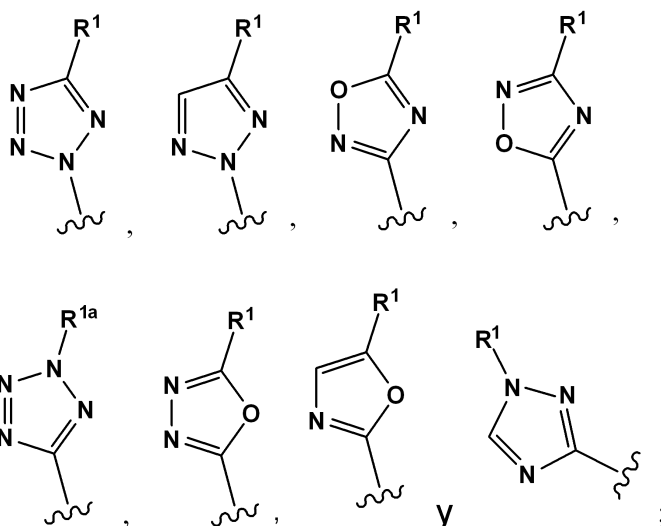
y en donde, cuando Q o R<sup>Bc</sup> es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1H-1,2,3-triazol-4-ilo;  
 -2H-1,2,3-triazol-4-ilo;  
 -1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

15 entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .

Modalidad 2: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



25 R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

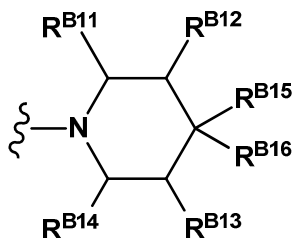
30 R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

B se selecciona a partir del grupo que consiste en:

35 (1)



en donde:

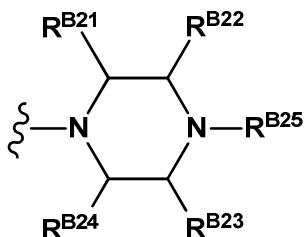
(1.1)  $R^{B11}$ ,  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$  y  $R^{B14}$  son H;  $R^{B15}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; y  $R^{B16}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

(1.2)  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B15}$  y  $R^{B16}$  son H; y  $R^{B11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(1.3)  $R^{B11}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B15}$  y  $R^{B16}$  son H; y  $R^{B12}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(1.4)  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B16}$  son H;  $R^{B11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B15}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;

(2)



en donde:

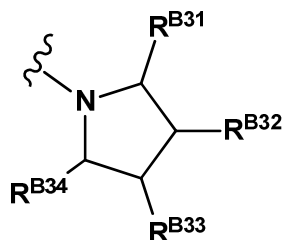
(2.1)  $R^{B21}$ ,  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(2.2)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(2.3)  $R^{B21}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B22}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(2.4)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H;  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;

(3)



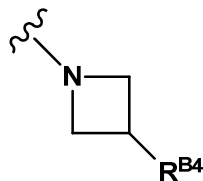
en donde:

(3.1)  $R^{B32}$ ,  $R^{B33}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B31}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o

(3.2)  $R^{B31}$ ,  $R^{B33}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B32}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o

(3.3)  $R^{B32}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B33}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno;  $R^{B31}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

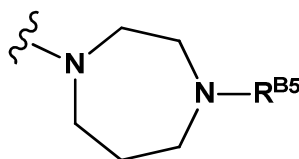
(4)



en donde:

$R^{B4}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(5)

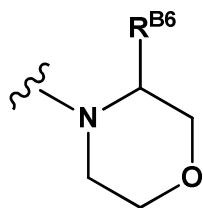


5

en donde:

$R^{B5}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(6)

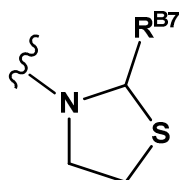


10

en donde:

$R^{B6}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(7)

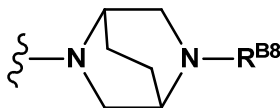


15

en donde:

$R^{B7}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(8)



20

en donde:

$R^{B8}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

25

(ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

30

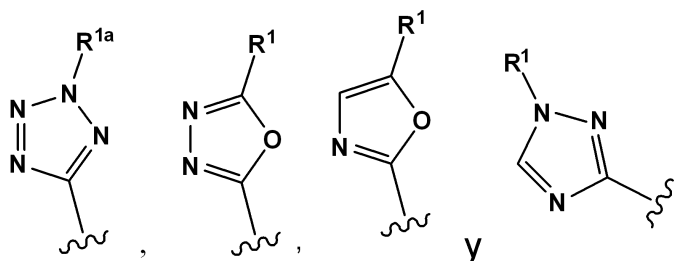
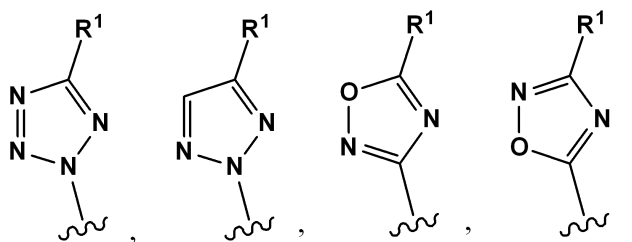
(iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,

cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

- (v) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 5 (vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (viii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (ix) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- (xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$ ;
- 10 (xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ ;
- (xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;
- (xiv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$ ;
- (xv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$ ;
- (xvi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$ ;
- 15 (xvii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$ ;
- (xviii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$ ;
- (xix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-R^{Bf}$ ;
- (xx) halógeno;
- (xxi) OH;
- 20 (xxii) oxo; y
- (xxiii) CN;
- $R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- $R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de
- 25 carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en
- 30 X;
- $R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o
- $R^{Bc}$  y  $R^{Bd}$  o  $R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que
- 35 consiste en X;
- X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de
- 40 carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ , en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de
- 45 carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes
- 50 independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o
- 55  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de
- 60 carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
- q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

Divulgación 5.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, en donde:  
A se selecciona a partir del grupo que consiste en:





R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

5 R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

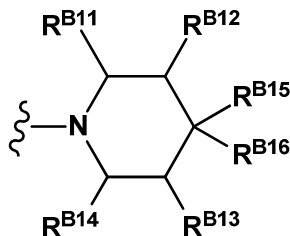
R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

10 B se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(1)



en donde:

(1.1) R<sup>B11</sup>, R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup> y R<sup>B14</sup> son H; R<sup>B15</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; y R<sup>B16</sup> se selecciona a

15 partir del grupo que consiste en H, OH y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

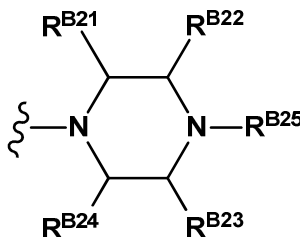
(1.2) R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup>, R<sup>B14</sup>, R<sup>B15</sup> y R<sup>B16</sup> son H; y R<sup>B11</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(1.3) R<sup>B11</sup>, R<sup>B13</sup>, R<sup>B14</sup>, R<sup>B15</sup> y R<sup>B16</sup> son H; y R<sup>B12</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(1.4) R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup>, R<sup>B14</sup>, R<sup>B16</sup> son H; R<sup>B11</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de

20 carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y R<sup>B15</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;

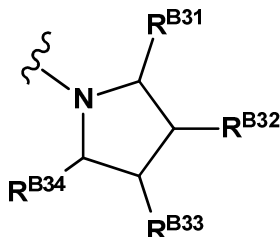
(2)



en donde:

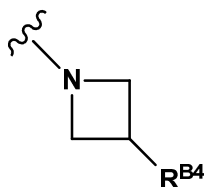
25 (2.1) R<sup>B21</sup>, R<sup>B22</sup>, R<sup>B23</sup> y R<sup>B24</sup> son H; y R<sup>B25</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

- (2.2)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o  
 (2.3)  $R^{B21}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B22}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o  
 (2.4)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H;  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;  
 5 (3)



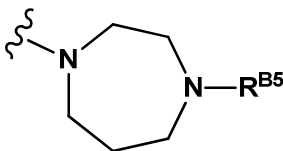
en donde:

- 10 (3.1)  $R^{B32}$ ,  $R^{B33}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B31}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o  
 (3.2)  $R^{B31}$ ,  $R^{B33}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B32}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o  
 (3.3)  $R^{B32}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B33}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno;  $R^{B31}$  se selecciona a partir  
 15 de un grupo que consiste en Q;  
 (4)



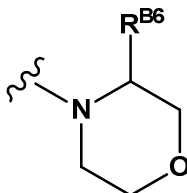
en donde:

- 20  $R^{B4}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;  
 (5)

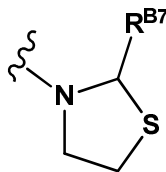


en donde:

- $R^{B5}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;  
 (6)



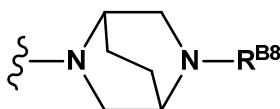
- 25 en donde:  
 $R^{B6}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;  
 (7)



en donde:

$R^{B7}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(8)



5

en donde:

$R^{B8}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- 10 (i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- 15 (iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- 20 (v) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (viii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 25 (ix) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- (xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$ ;
- (xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ ;
- (xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}C(=O)R^{Bc}$ ;
- 30 (xiv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}C(=O)OR^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}C(=O)OR^{Bc}$ ;
- (xv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$ ;
- (xvi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$ ;
- (xvii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$ ;
- (xviii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$ ;
- 35 (xix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-R^{Bf}$ ;
- (xx) halógeno;
- (xxi) OH;
- (xxii) oxo; y
- (xxiii) CN;

40  $R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

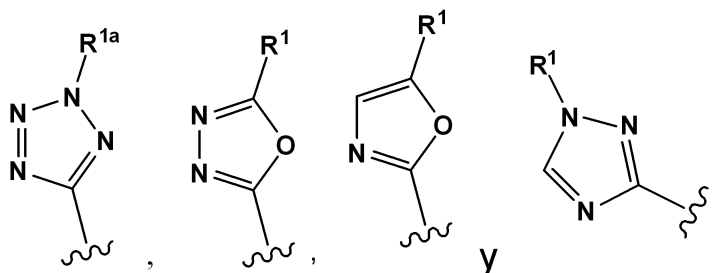
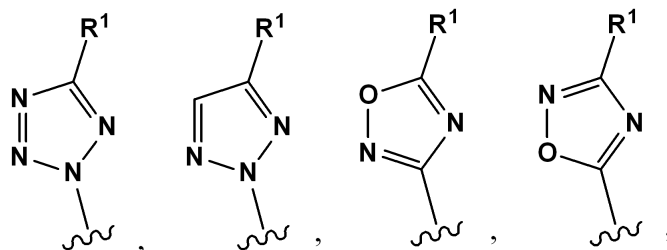
$R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

$R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

50  $R^{Bc}$  y  $R^{Bd}$  o  $R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo

- de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- 5  $R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o
- 10  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- 15  $n$  y  $n_1$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;
- 20  $q$  se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;
- 25 en donde, cuando Q o  $R^{Bc}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 1H-imidazol-4-ilo;
  - 1H-imidazol-5-ilo;
  - 1H-tetrazol-5-ilo;
  - 2H-tetrazol-5-ilo;
  - 30 -1,3-oxazol-4-ilo;
  - 1,3-oxazol-5-ilo;
  - 1,3-tiazol-5-ilo;
  - 1,3-tiazol-4-ilo;
  - 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
  - 35 -isoxazol-5-ilo;
  - isotiazol-5-ilo;
  - pirazol-3-ilo; y
  - pirazol-5-ilo;
- entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ;
- 45 y en donde, cuando Q o  $R^{Bc}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
  - 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;
  - 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;
- entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .
- 50
- 55 Divulgación 6: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, en donde:  
A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

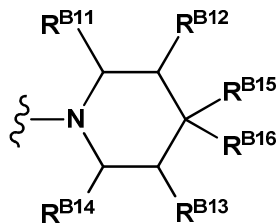
5 R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

10 B se selecciona a partir del grupo que consiste en:



(1)

en donde:

(1.1) R<sup>B11</sup>, R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup> y R<sup>B14</sup> son H; R<sup>B15</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; y R<sup>B16</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

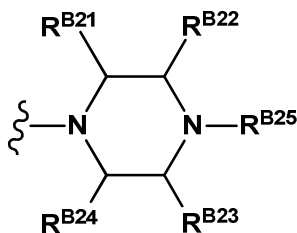
15 (1.2) R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup>, R<sup>B14</sup>, R<sup>B15</sup> y R<sup>B16</sup> son H; y R<sup>B11</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(1.3) R<sup>B11</sup>, R<sup>B13</sup>, R<sup>B14</sup>, R<sup>B15</sup> y R<sup>B16</sup> son H; y R<sup>B12</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(1.4) R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup>, R<sup>B14</sup>, R<sup>B16</sup> son H; R<sup>B11</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y R<sup>B15</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;

20 a partir del grupo que consiste en Q;

(2)



en donde:

(2.1) R<sup>B21</sup>, R<sup>B22</sup>, R<sup>B23</sup> y R<sup>B24</sup> son H; y R<sup>B25</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

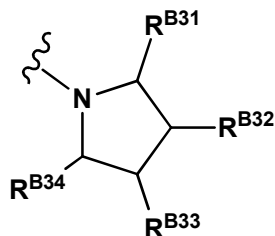
25 (2.2) R<sup>B22</sup>, R<sup>B23</sup>, R<sup>B24</sup>, R<sup>B25</sup> son H; y R<sup>B21</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(2.3)  $R^{B21}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B22}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(2.4)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H;  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;

5

(3)



en donde:

(3.1)  $R^{B32}$ ,  $R^{B33}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B31}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o

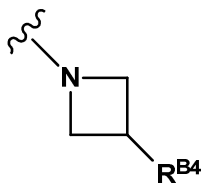
10

(3.2)  $R^{B31}$ ,  $R^{B33}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B32}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o

(3.3)  $R^{B32}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B33}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno;  $R^{B31}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

15

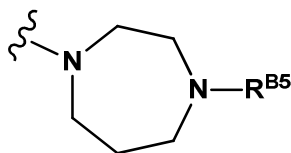
(4)



en donde:

$R^{B4}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(5)

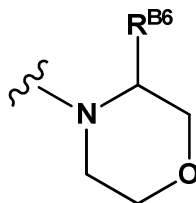


20

en donde:

$R^{B5}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(6)

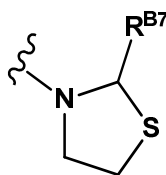


25

en donde:

$R^{B6}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(7)

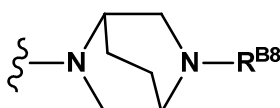


en donde:

$R^{B7}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

5

(8)



en donde:

$R^{B8}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

10

Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

15

(ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

20

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iv) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(v) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(vii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

25

(viii) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(ix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

(x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$ ;

(xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ ;

30

(xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}C(=O)R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}C(=O)R^{Bc}$ ;

(xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}C(=O)OR^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}C(=O)OR^{Bc}$ ;

(xiv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$ ;

(xv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Be}$ ;

(xvi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$ ;

35

(xvii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$ ;

(xviii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-R^{Bf}$ ;

(xix) halógeno;

(xx) OH;

40

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

$R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

45

$R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

50

$R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^{Bc}$  y  $R^{Bd}$  o  $R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

$R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH- $(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

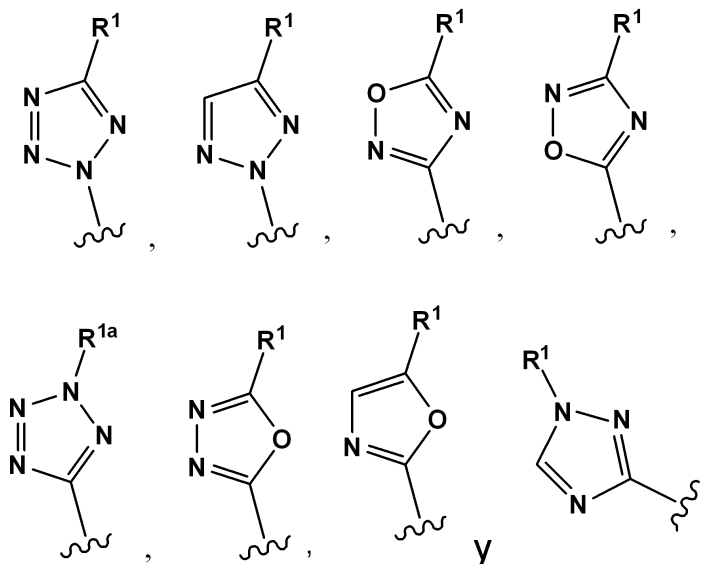
$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

Divulgación 6.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

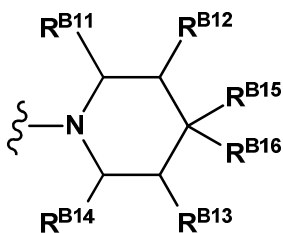
R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

B se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(1)





en donde:

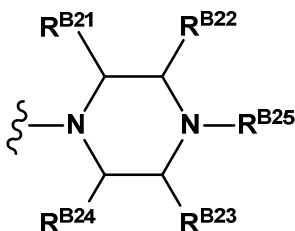
(1.1) RB11, RB12, RB13 y RB14 son H; RB15 se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; y RB16 se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

(1.2) RB12, RB13, RB14, RB15 y RB16 son H; y RB11 se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(1.3) RB11, RB13, RB14, RB15 y RB16 son H; y RB12 se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(1.4) RB12, RB13, RB14, RB16 son H; RB11 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y RB15 se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;

(2)



en donde:

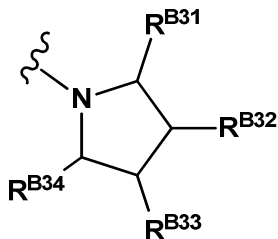
(2.1) RB21, RB22, RB23 y RB24 son H; y RB25 se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(2.2) RB22, RB23, RB24, RB25 son H; y RB21 se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(2.3) RB21, RB23, RB24, RB25 son H; y RB22 se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(2.4) RB22, RB23 y RB24 son H; RB21 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y RB25 se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;

(3)



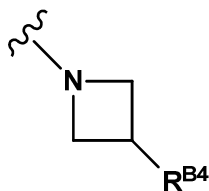
en donde:

(3.1) RB32, RB33 y RB34 son H; RB31 se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o

(3.2) RB31, RB33 y RB34 son H; RB32 se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o

(3.3) RB32 y RB34 son H; RB33 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; RB31 se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

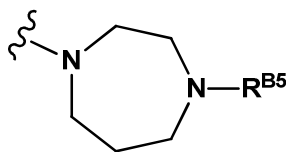
(4)



en donde:

$R^{B4}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

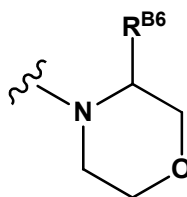
(5)



5 en donde:

$R^{B5}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

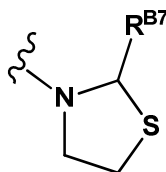
(6)



en donde:

10  $R^{B6}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

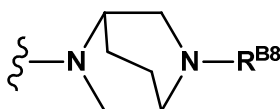
(7)



en donde:

15  $R^{B7}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(8)



en donde:

$R^{B8}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

20 Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

25 (ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

30 (iv) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(v) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(vii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(viii) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

35 (ix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

(x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$ ;

(xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ ;

(xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;

(xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$ ;

- (xiv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Bc}}\text{R}^{\text{Bd}}$ ;  
(xv)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$ ;  
(xvi)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{-S}(\text{O})_2\text{-R}^{\text{Bf}}$ ;  
(xvii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S}(\text{O})_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$  u  $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S}(\text{O})_2\text{-NR}^{\text{Bd}}\text{R}^{\text{Be}}$ ;  
5 (xviii)  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n\text{-S}(\text{O})_2\text{-R}^{\text{Bf}}$ ;  
(xix) halógeno;  
(xx) OH;  
(xxi) oxo; y  
(xxii) CN;
- 10  $\text{R}^{\text{Ba}}$ ,  $\text{R}^{\text{Bb}}$ ,  $\text{R}^{\text{Xa}}$ ,  $\text{R}^{\text{Xb}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 $\text{R}^{\text{Bc}}$ ,  $\text{R}^{\text{Be}}$  y  $\text{R}^{\text{Bf}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -fenilo y  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- 15  $\text{R}^{\text{Bd}}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o  
 $\text{R}^{\text{Bc}}$  y  $\text{R}^{\text{Bd}}$  o  $\text{R}^{\text{Bd}}$  y  $\text{R}^{\text{Be}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- 20 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$  y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- 25  $\text{R}^{\text{Xc}}$ ,  $\text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o
- 30  $\text{R}^{\text{Xd}}$  y  $\text{R}^{\text{Xe}}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- 35 n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;  
q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;  
en donde, cuando Q o  $\text{R}^{\text{Bc}}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 40 -1H-imidazol-4-ilo;  
-1H-imidazol-5-ilo;  
50 -1H-tetrazol-5-ilo;  
-2H-tetrazol-5-ilo;  
-1,3-oxazol-4-ilo;  
-1,3-oxazol-5-ilo;  
-1,3-tiazol-5-ilo;  
55 -1,3-tiazol-4-ilo;  
-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;  
-isoxazol-5-ilo;  
-isotiazol-5-ilo;  
-pirazol-3-ilo; y  
60 -pirazol-5-ilo;
- entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q$ -fenilo,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Xc}}$ ,  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$  y  $-(\text{CR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Xb}})_q\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Xd}}\text{R}^{\text{Xe}}$ ;
- 65

$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ;

y en donde, cuando Q o  $R^{Bc}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

5 -1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

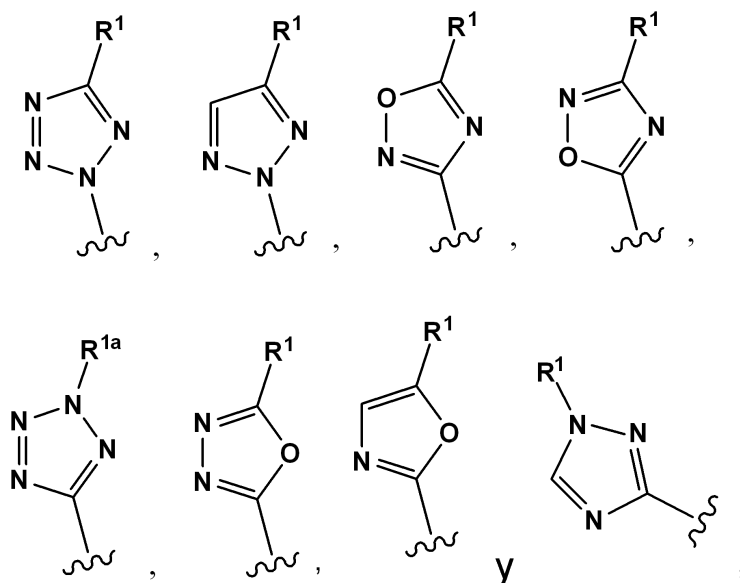
entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .

10

Modalidad 3: Un compuesto o una sal de acuerdo con la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:

15



$R^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20  $R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN, y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^3$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

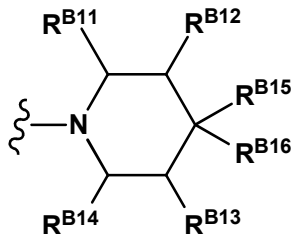
$R^4$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son H; o

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN,  $R^3$  es halógeno, y  $R^4$  y  $R^5$  son H;

25 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$  y  $-C=C(CH_3)-$ ;

B se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(1)



en donde:

30 (1.1)  $R^{B11}$ ,  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$  y  $R^{B14}$  son H;  $R^{B15}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; y  $R^{B16}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

(1.2)  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B15}$  y  $R^{B16}$  son H; y  $R^{B11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; o

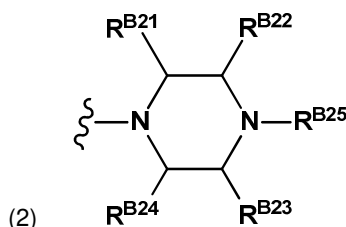
(1.3)  $R^{B11}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B15}$  y  $R^{B16}$  son H; y  $R^{B12}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; o

35 (1.4)  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B16}$  son H;  $R^{B11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B15}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1;

Q1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- 5 (i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- 10 (iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- 15 (v) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ ;
- (vii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;
- (viii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$ ; y
- 20 (ix) halógeno;



en donde:

- (2.1)  $R^{B21}$ ,  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2; o
- (2.2)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2; o
- 25 (2.3)  $R^{B21}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B22}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2; o
- (2.4)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H;  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2;

Q2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (ii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 35 (iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ ;
- (iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;
- (v)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$ ; y
- (vi) halógeno;

$R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

$R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^{Bc}$  y  $R^{Bd}$  o  $R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos

de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

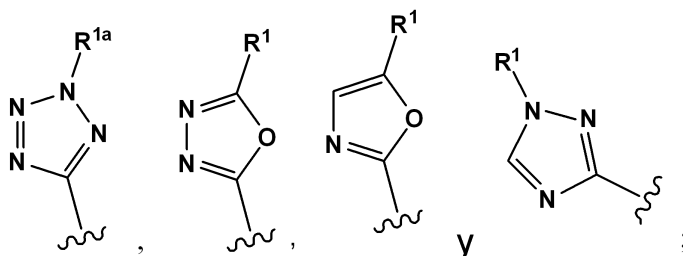
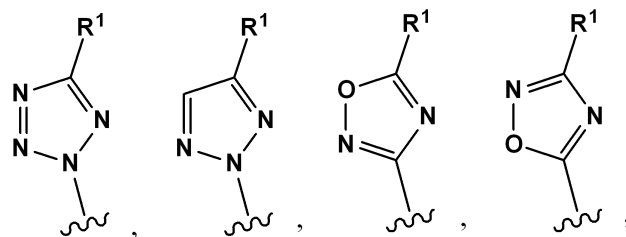
$R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

Divulgación 7.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, en donde:  
A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



$R^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN, y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

$R^3$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

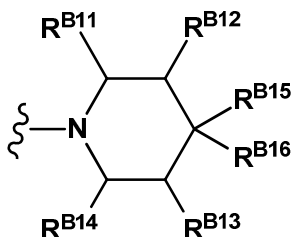
$R^4$  es halógeno, y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son H; o

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN,  $R^3$  es halógeno, y  $R^4$  y  $R^5$  son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$  y  $-C=C(CH_3)-$ ;

B se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(1)



en donde:

(1.1)  $R^{B11}$ ,  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$  y  $R^{B14}$  son H;  $R^{B15}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; y  $R^{B16}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 (1.2)  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B15}$  y  $R^{B16}$  son H; y  $R^{B11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; o

(1.3)  $R^{B11}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B15}$  y  $R^{B16}$  son H; y  $R^{B12}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; o

(1.4)  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B16}$  son H;  $R^{B11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B15}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1;

Q1 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

15 (ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

20 (iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(v) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

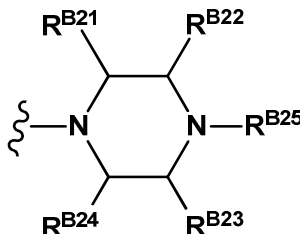
(vi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ ;

25 (vii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}_C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}_C(=O)R^{Bc}$ ;

(viii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$ ; y

(ix) halógeno;

(2)



30 en donde:

(2.1)  $R^{B21}$ ,  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2; o

(2.2)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2; o

(2.3)  $R^{B21}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B22}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2; o

35 (2.4)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H;  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2;

Q2 se selecciona a partir del grupo que consiste en:

40 (i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(ii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ ;

45 (iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}_C(=O)R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}_C(=O)R^{Bc}$ ;

(v)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$  u  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$ ; y

(vi) halógeno;

$R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

50  $R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

55  $R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X; X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5   alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en

10   alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

15    $R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en

20   alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

25    $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

en donde, cuando Q1, Q2 o  $R^{Bc}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

30   -1H-imidazol-4-ilo;

-1H-imidazol-5-ilo;

-1H-tetrazol-5-ilo;

-2H-tetrazol-5-ilo;

-1,3-oxazol-4-ilo;

35   -1,3-oxazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-4-ilo;

-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

-isoxazol-5-ilo;

-isotiazol-5-ilo;

40   -pirazol-3-ilo; y

-pirazol-5-ilo;

entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

45   de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ;

y en donde, cuando Q1, Q2 o  $R^{Bc}$  es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

50   -1H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

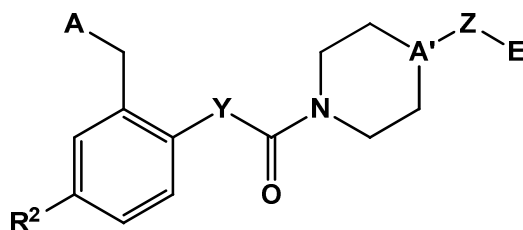
-1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

55   de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .

Modalidad 4: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula (Ia):

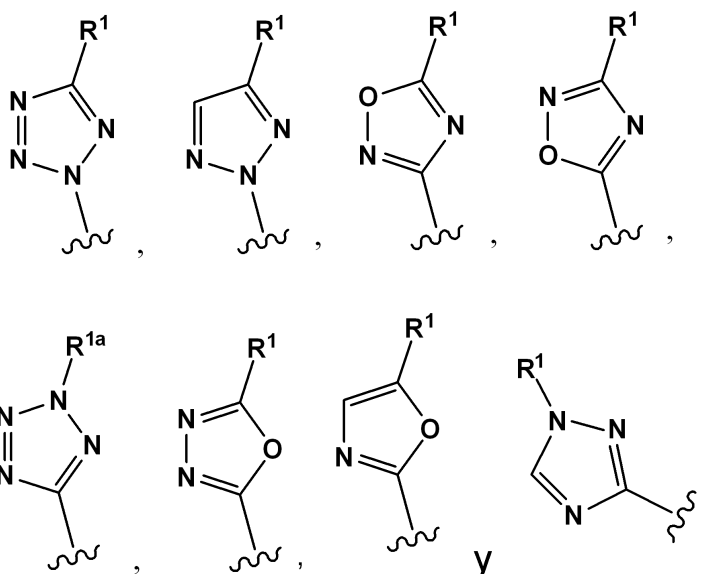




(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde:

5 A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

10 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>8</sup> se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m, m<sub>1</sub> y m<sub>2</sub> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

20 E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(ii) fenilo que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

25 (iii) sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

30 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, oxo, OH, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)OR<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-

C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

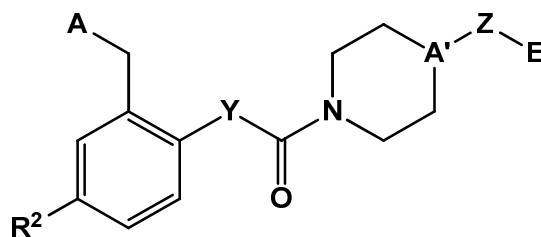
R<sup>Xa</sup> y R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, y -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

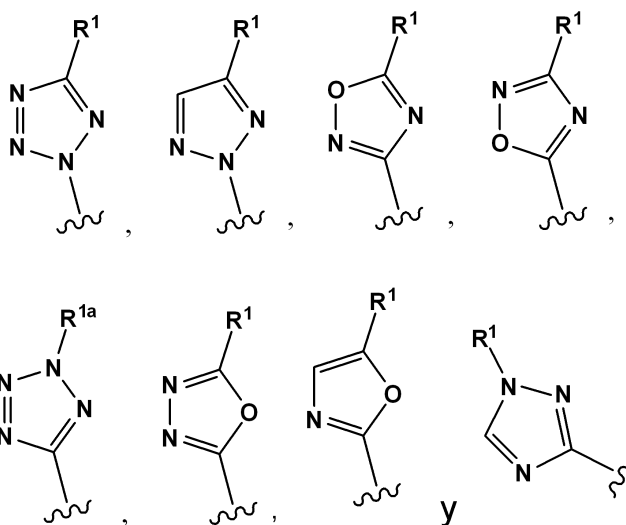
Divulgación 8.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-(CR^{7a}R^{7b})_m$ ,  $-C(=O)-$  y  $-O-$ ;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(ii) fenilo que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iii) sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están

sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

R<sup>Xa</sup> y R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo

de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están

sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos

de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1H-imidazol-4-ilo;

-1H-imidazol-5-ilo;

-1H-tetrazol-5-ilo;

-2H-tetrazol-5-ilo;

-1,3-oxazol-4-ilo;

-1,3-oxazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-4-ilo;

-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

-isoxazol-5-ilo;

-isotiazol-5-ilo;

-pirazol-3-ilo; y

-pirazol-5-ilo;

entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos

de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6

miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ;

y en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

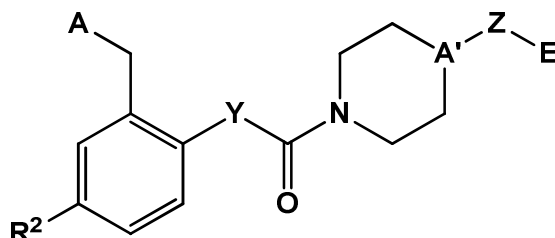
-1H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .

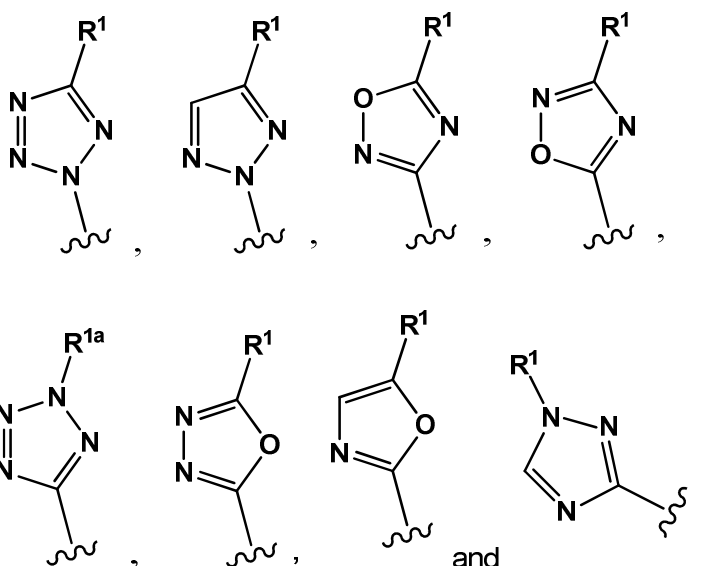
Divulgación 9: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



(Ia),

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

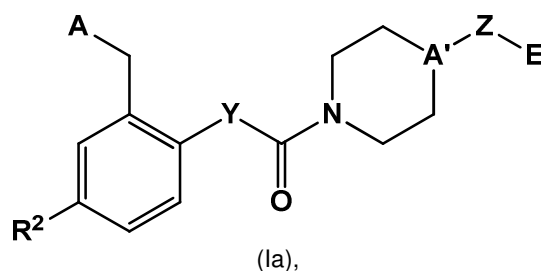
A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



- 15 R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;  
 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;  
 A' es CR<sup>6</sup> o N;
- 20 R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 Z se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-(CR^{7a}R^{7b})_m$ , -C(=O)- y -O-;  
 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 m se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 y 4;
- 25 E se selecciona a partir del grupo que consiste en:
- 30 (i) heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;  
 (ii) fenilo que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;  
 (iii) sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X; y  
 (iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

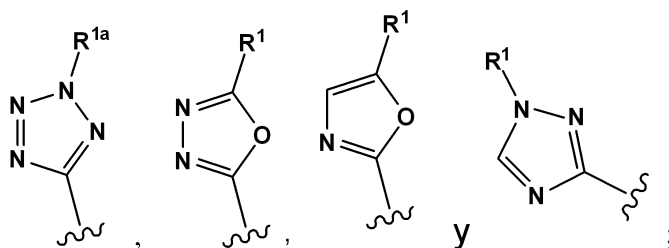
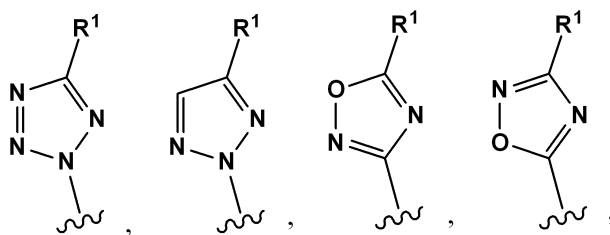
X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;  $R^{Xa}$  y  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2; en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:  
-1H-imidazol-4-ilo;  
-1H-imidazol-5-ilo;  
-1H-tetrazol-5-ilo;  
-2H-tetrazol-5-ilo;  
-1,3-oxazol-4-ilo;  
-1,3-oxazol-5-ilo;  
-1,3-tiazol-5-ilo;  
-1,3-tiazol-4-ilo;  
-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;  
-isoxazol-5-ilo;  
-isotiazol-5-ilo;  
-pirazol-3-ilo; y  
-pirazol-5-ilo;  
entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; y en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:  
-1H-1,2,3-triazol-4-ilo;  
-2H-1,2,3-triazol-4-ilo;  
-1H-1,2,3-triazol-5-ilo;  
entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; y en donde si A' es N, E no es fenilo.

Divulgación 9.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde:

5 A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

10 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -C(=O)- y -O-;

15 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 y 4;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

20 (i) heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(ii) sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X; y

(iii) heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

25 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, -

30 (CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, oxo, OH, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)OR<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

35 R<sup>Xa</sup> y R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo

de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

en donde E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1H-imidazol-4-ilo;

-1H-imidazol-5-ilo;

-1H-tetrazol-5-ilo;

-2H-tetrazol-5-ilo;

-1,3-oxazol-4-ilo;

-1,3-oxazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-4-ilo;

-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

-isoxazol-5-ilo;

-isotiazol-5-ilo;

-pirazol-3-ilo; y

-pirazol-5-ilo;

entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O) $R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)OR $^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -NR $^{Xd}$ R $^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)NR $^{Xd}$ R $^{Xe}$ ;

y en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

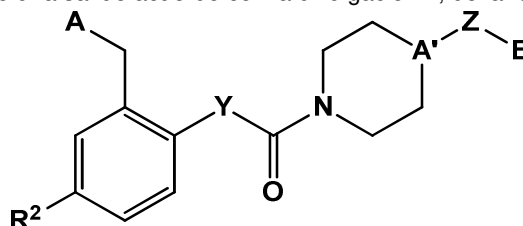
-1H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

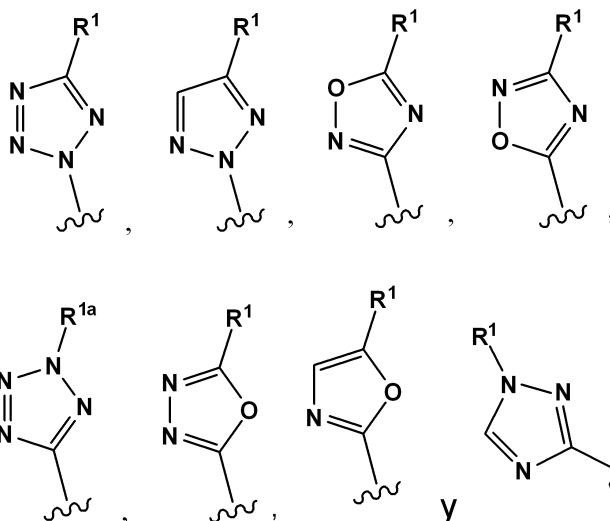
entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O) $R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)OR $^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -NR $^{Xd}$ R $^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)NR $^{Xd}$ R $^{Xe}$ .

Divulgación 10: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

5 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>8</sup> se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m, m<sub>1</sub> y m<sub>2</sub> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

15 E es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

20 alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, oxo, OH, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)OR<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están

sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

25 carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-

30 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están

sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos

de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

35 R<sup>Xa</sup> y R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

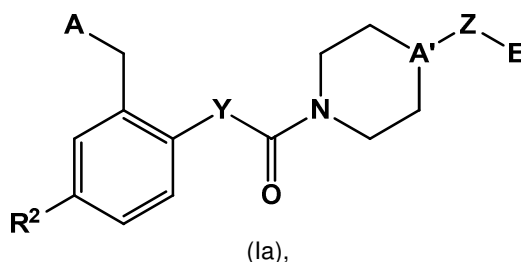
R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en

40 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

q y q<sub>1</sub> se seleccionan a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

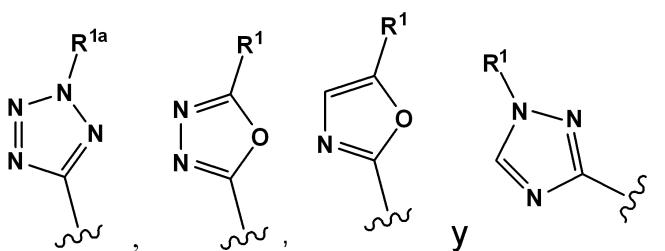
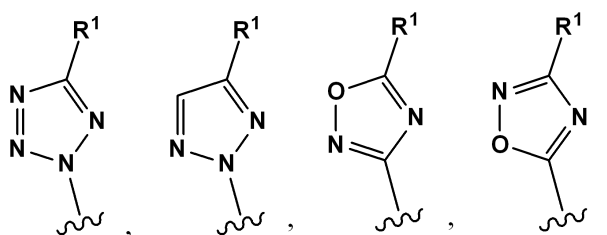
Divulgación 10.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde:

5 A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

10 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -C(=O)- y -O-;

15 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 y 4;

E es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

20 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, oxo, OH, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)OR<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

30 R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

35 R<sup>Xa</sup> y R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1H-imidazol-4-ilo;

-1H-imidazol-5-ilo;

-1H-tetrazol-5-ilo;

-2H-tetrazol-5-ilo;

-1,3-oxazol-4-ilo;

-1,3-oxazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-4-ilo;

-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

-isoxazol-5-ilo;

-isotiazol-5-ilo;

-pirazol-3-ilo; y

-pirazol-5-ilo;

entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O) $R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)OR $^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -NR $^{Xd}$ R $^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)NR $^{Xd}$ R $^{Xe}$ ;

y en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

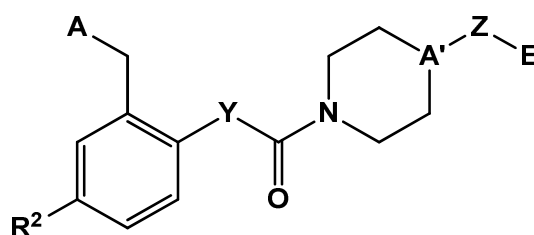
-1H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

-1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O) $R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)OR $^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -NR $^{Xd}$ R $^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)NR $^{Xd}$ R $^{Xe}$ .

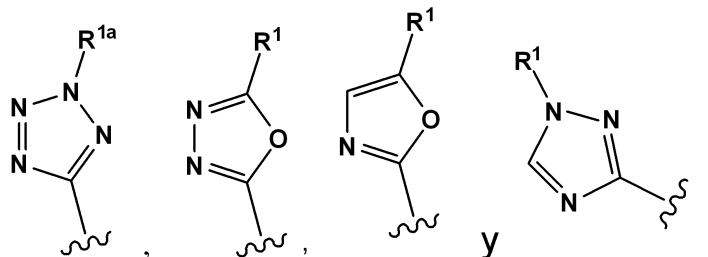
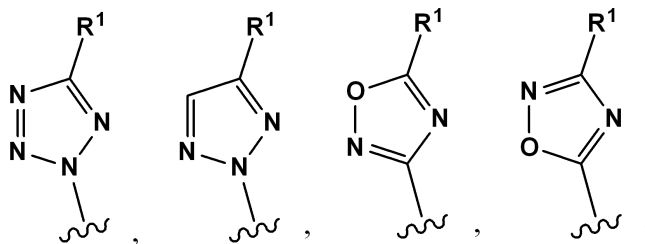
Modalidad 5: Un compuesto acuerdo con la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

5 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>8</sup> se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 m, m<sub>1</sub> y m<sub>2</sub> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (i) oxadiazolilo;
- (ii) pirazolilo;
- (iii) oxazolilo;
- (iv) isoxazolilo;
- 20 (v) piridinilo;
- (vi) tiazolilo;
- (vii) triazolilo;
- (viii) pirimidinilo;
- (ix) tetrazolilo;
- 25 (x) pirazinilo; y
- (xi) furanilo;

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

30 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, oxo, OH, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>xc</sup>, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)OR<sup>xc</sup>, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>xd</sup>R<sup>xe</sup> y -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)NR<sup>xd</sup>R<sup>xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están

35 sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

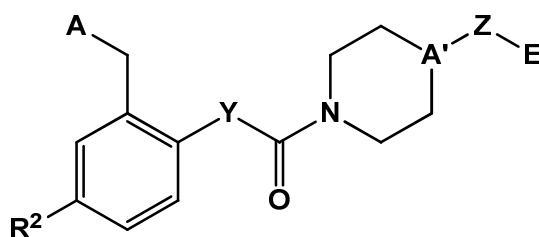
40 R<sup>xa</sup> y R<sup>xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>xc</sup>, R<sup>xd</sup> y R<sup>xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q1</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están

sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

- 5  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- 10 q y q1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

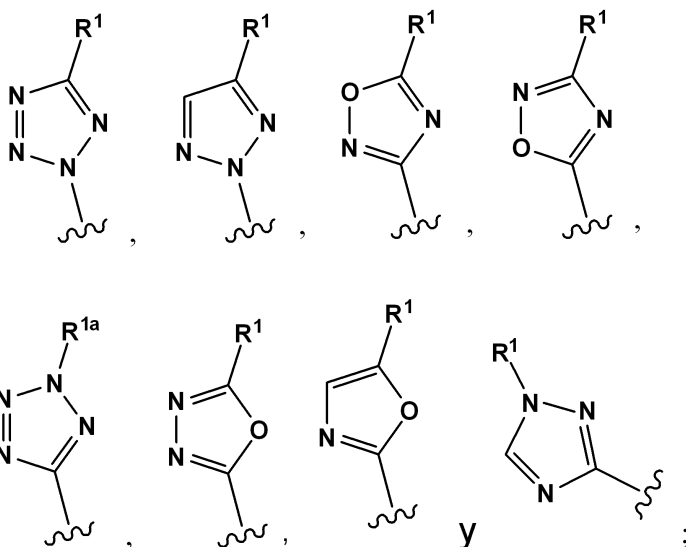
Divulgación 11.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



(Ia),

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



- 20  $R^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 $R^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 $R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN;  
Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$  y  $-C=C(CH_3)-$ ;  
 $A'$  es  $CR^6$  o N;
- 25  $R^6$  se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
Z se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$ ,  $-C(=O)-$  y  $-O-$ ;  
 $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
m se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 y 4;
- 30 E se selecciona a partir del grupo que consiste en:
- 35 (i) oxadiazolilo;  
(ii) pirazolilo;  
(iii) oxazolilo;  
(iv) isoxazolilo;  
(v) piridinilo;

- (vi) tiazolilo;  
 (vii) triazolilo;  
 (viii) pirimidinilo;  
 (ix) tetrazolilo;  
 (x) pirazinilo; y  
 (xi) furanilo;

5

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

10

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

15

$R^{Xa}$  y  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20

$R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

25

$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

30

q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

35

en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

- 1H-tetrazol-5-ilo;  
 -2H-tetrazol-5-ilo;  
 -1,3-oxazol-4-ilo;  
 -1,3-oxazol-5-ilo;  
 -1,3-tiazol-5-ilo;  
 -1,3-tiazol-4-ilo;  
 -1,2,4-oxadiazol-3-ilo;  
 -isoxazol-5-ilo;  
 -pirazol-3-ilo; y  
 -pirazol-5-ilo;

40

45

entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ;

50

y en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

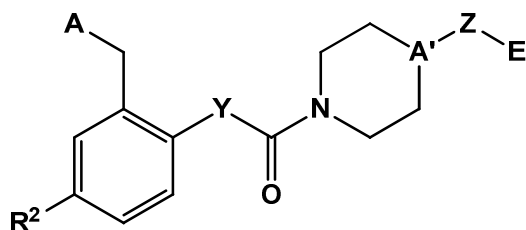
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;  
 -2H-1,2,3-triazol-4-ilo;  
 -1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

55

entonces el triazolilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .

60

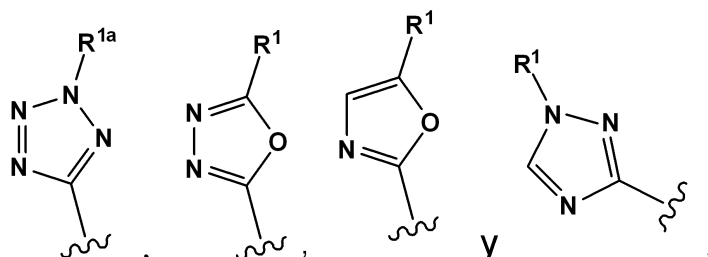
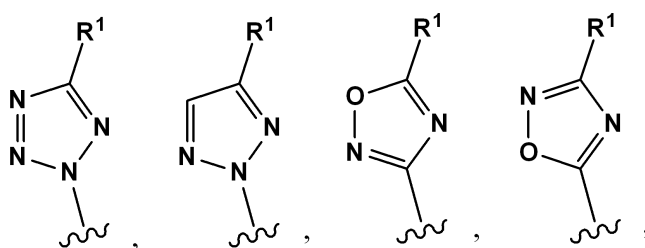
Divulgación 12: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde:

5 A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup> R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>8</sup> se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 m, m<sub>1</sub> y m<sub>2</sub> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (i) oxadiazol-2-ilo;
- (ii) oxadiazol-3-ilo;
- (iii) oxadiazol-5-ilo;
- 25 (iv) pirazol-1-ilo;
- (v) pirazol-3-ilo;
- (vi) pirazol-4-ilo;
- (vii) pirazol-5-ilo;
- (viii) oxazol-2-ilo;
- 30 (ix) oxazol-4-ilo;
- (xi) isoxazol-3-ilo;
- (xii) isoxazol-5-ilo;
- (xiii) piridin-2-ilo;
- (xiv) tiazol-2-ilo;
- 35 (xv) triazol-1-ilo;

- (xvi) triazol-2-ilo;  
 (xvii) triazol-3-ilo;  
 (xviii) pirimidin-2-ilo;  
 (ixx) pirimidin-5-ilo;  
 5 (xx) tetrazol-1-ilo;  
 (xxi) tetrazol-2-ilo;  
 (xxii) pirazin-2-ilo; y  
 (xxiii) furan-2-ilo;

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

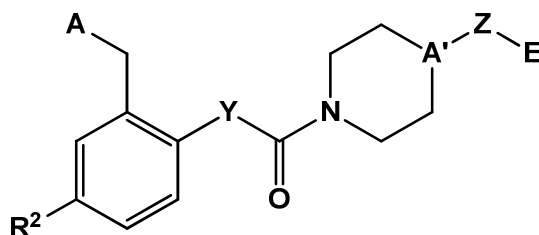
$R^{Xa}$  y  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

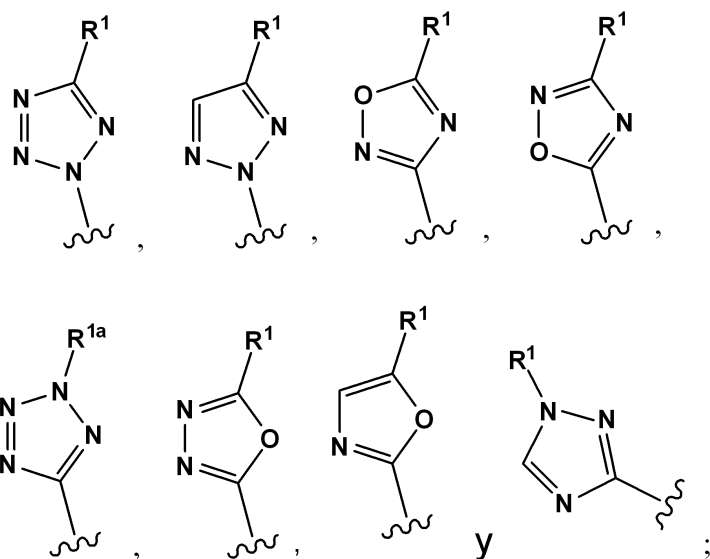
Divulgación 12.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

5 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -C(=O)- y -O-;

10 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 y 4;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- 15 (i) oxadiazol-2-ilo;  
 (ii) oxadiazol-3-ilo;  
 (iii) oxadiazol-5-ilo;  
 (iv) pirazol-1-ilo;  
 (v) pirazol-3-ilo;  
 20 (vi) pirazol-4-ilo;  
 (vii) pirazol-5-ilo;  
 (viii) oxazol-2-ilo;  
 (ix) oxazol-4-ilo;  
 (x) isoxazol-3-ilo;  
 (xi) isoxazol-5-ilo;  
 25 (xiii) piridin-2-ilo;  
 (xiv) tiazol-2-ilo;  
 (xv) triazol-1-ilo;  
 (xvi) triazol-2-ilo;  
 (xvii) triazol-3-ilo;  
 30 (xviii) pirimidin-2-ilo;  
 (ixx) pirimidin-5-ilo;  
 (xx) tetrazol-1-ilo;  
 (xxi) tetrazol-2-ilo;  
 35 (xxii) pirazin-2-ilo; y  
 (xxiii) furan-2-ilo;

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, oxo, OH, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>xc</sup>, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)OR<sup>xc</sup>, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>xd</sup>R<sup>xe</sup> y -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)NR<sup>xd</sup>R<sup>xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en



alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

$R^{Xa}$  y  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

$R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1H-imidazol-4-ilo;

-1H-imidazol-5-ilo;

-1H-tetrazol-5-ilo;

-2H-tetrazol-5-ilo;

-1,3-oxazol-4-ilo;

-1,3-oxazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-5-ilo;

-1,3-tiazol-4-ilo;

-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

-isoxazol-5-ilo;

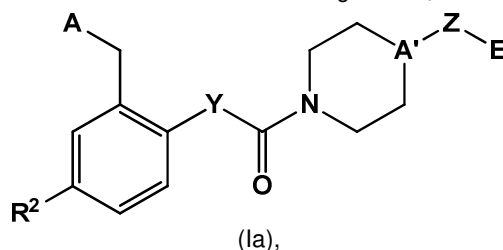
-isotiazol-5-ilo;

-pirazol-3-ilo; y

-pirazol-5-ilo;

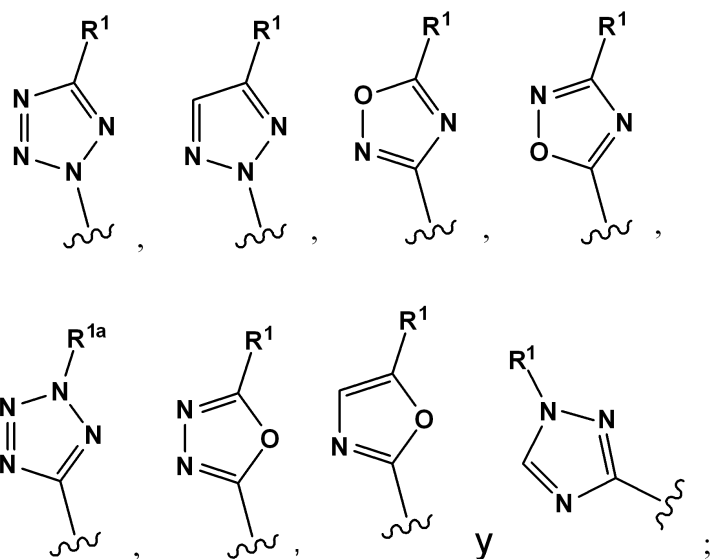
entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .

Divulgación 13: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

5 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>8</sup> se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 m, m<sub>1</sub> y m<sub>2</sub> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (i) oxadiazol-2-ilo;
- (ii) oxadiazol-3-ilo;
- (iii) oxadiazol-5-ilo;
- (iv) pirazol-1-ilo;
- 20 (v) pirazol-3-ilo;
- (vi) pirazol-4-ilo;
- (ix) oxazol-4-ilo;
- (xii) isoxazol-5-ilo;
- (xiii) piridin-2-ilo;
- 25 (xvi) triazol-2-ilo;
- (ixx) pirimidin-5-ilo; y
- (xxi) tetrazol-2-ilo;

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

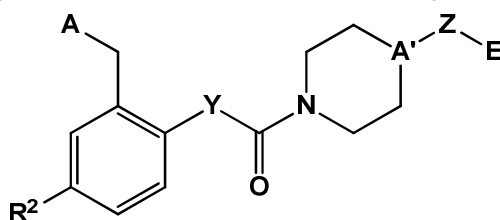
30 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, oxo, OH, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>xc</sup>, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)OR<sup>xc</sup>, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>xd</sup>R<sup>xe</sup> y -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)NR<sup>xd</sup>R<sup>xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

40 R<sup>xa</sup> y R<sup>xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>xc</sup>, R<sup>xd</sup> y R<sup>xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y -

(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; q y q1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

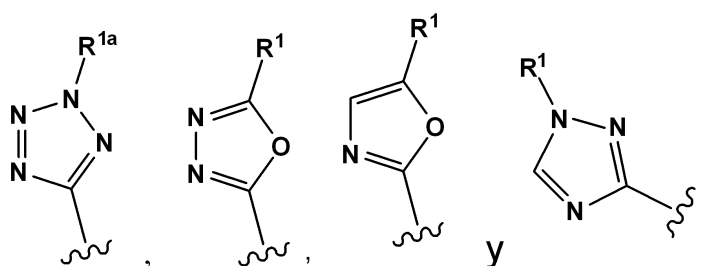
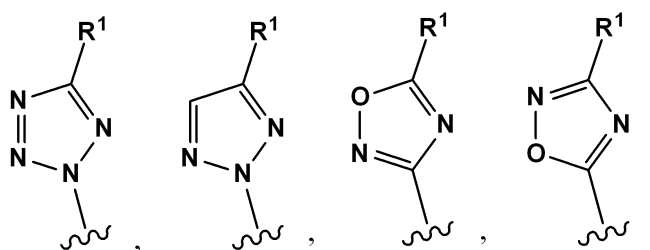
Divulgación 13.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -C(=O)- y -O-;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 y 4;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;

(vi) pirazol-4-ilo;

- (ix) oxazol-4-ilo;  
 (xii) isoxazol-5-ilo;  
 (xiii) piridin-2-ilo;  
 (xvi) triazol-2-ilo;  
 5 (ixx) pirimidin-5-ilo; y  
 (xxi) tetrazol-2-ilo;

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

10 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

20  $R^{Xa}$  y  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

25  $R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

30  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

35 q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

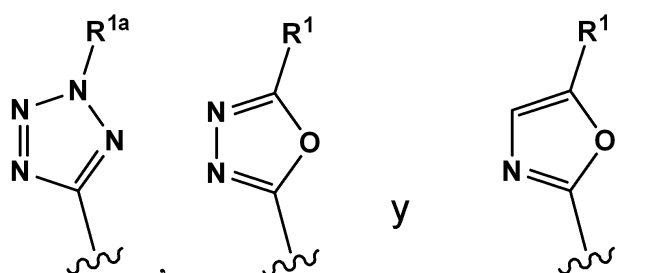
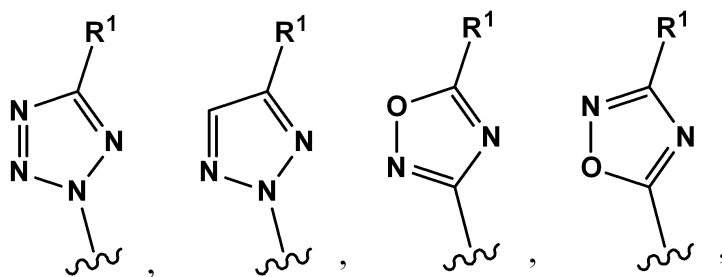
en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

- 1,3-oxazol-4-ilo;  
 -1,2,4-oxadiazol-3-ilo;  
 -isoxazol-5-ilo;  
 -pirazol-3-ilo; y  
 40 -pirazol-5-ilo;

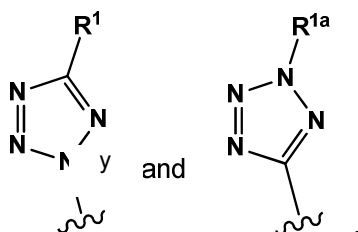
entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .

Divulgación 14: Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1 a 13, en donde:

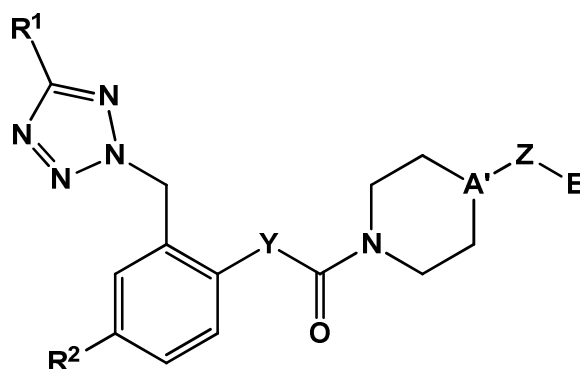
A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



Divulgación 14.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1 a 13, en donde A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



5 Divulgación 15: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 10 R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;  
 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;  
 A' es CR<sup>6</sup> o N;
- 15 R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup> R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-;  
 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>8</sup> se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;  
 E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- 5 (i) oxadiazol-2-ilo;  
 (ii) oxadiazol-3-ilo;  
 (iii) oxadiazol-5-ilo;  
 (iv) pirazol-1-ilo;  
 (v) pirazol-3-ilo;  
 (vi) pirazol-4-ilo;  
 10 (ix) oxazol-4-ilo;  
 (xii) isoxazol-5-ilo;  
 (xiii) piridin-2-ilo;  
 (xvi) triazol-2-ilo;  
 (ixx) pirimidin-5-ilo; y  
 15 (xxi) tetrazol-2-ilo;

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

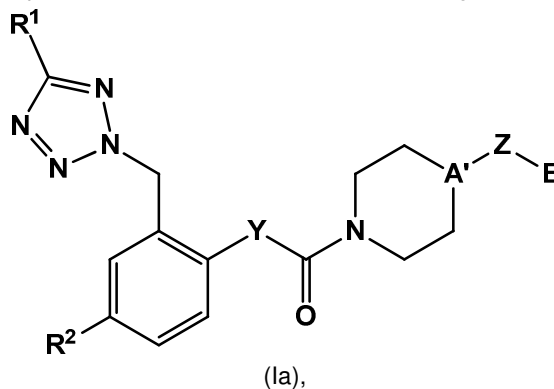
R<sup>Xa</sup> y R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

30 R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

35 R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

45 Divulgación 15.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

50 R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;  
 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-(CR^{7a}R^{7b})_m$ ,  $-C(=O)-$  y  $-O-$ ;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 m se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 y 4;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

10 (iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;

(vi) pirazol-4-ilo;

(ix) oxazol-4-ilo;

15 (xii) isoxazol-5-ilo;

(xiii) piridin-2-ilo;

(xvi) triazol-2-ilo;

(ixx) pirimidin-5-ilo; y

(xxi) tetrazol-2-ilo;

20 en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

25 alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están

sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

30 carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

R<sup>Xa</sup> y R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de

35 carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están

sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

40 carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo

heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

45 carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

en donde, cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:

-1,3-oxazol-4-ilo;

50 -1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

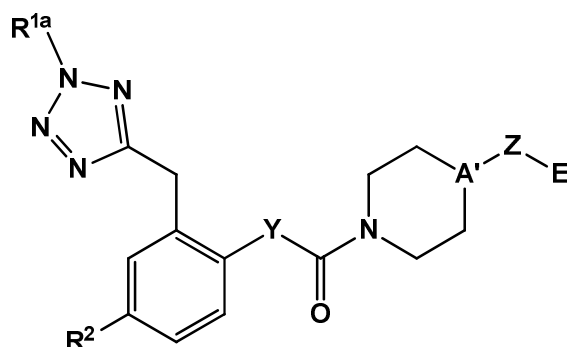
-isoxazol-5-ilo; y

-pirazol-3-ilo;

entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos

55 de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .

60 Divulgación 16: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ib):



(Ib),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde:

5 R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -

C=C(CH<sub>3</sub>)-;

10 A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -

(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4

15 átomos de carbono;

R<sup>8</sup> se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m, m<sub>1</sub> y m<sub>2</sub> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

20 (i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;

(vi) pirazol-4-ilo;

25 (ix) oxazol-4-ilo;

(xii) isoxazol-5-ilo;

(xiii) piridin-2-ilo;

(xvi) triazol-2-ilo;

(ixx) pirimidin-5-ilo; y

30 (xxi) tetrazol-2-ilo;

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir

del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo

de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

35 alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono, halógeno, CN, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, -

(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, oxo, OH, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>xc</sup>, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)OR<sup>xc</sup>, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>xd</sup>R<sup>xe</sup> y -

(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)NR<sup>xd</sup>R<sup>xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están

40 sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos

de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

R<sup>xa</sup> y R<sup>xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

45 R<sup>xc</sup>, R<sup>xd</sup> y R<sup>xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y -

(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q1</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están

50 sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos

de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4

átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

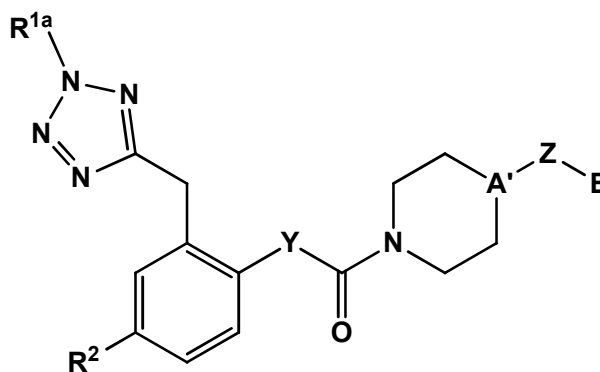
R<sup>xd</sup> y R<sup>xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo



heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

5 q y q1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

Divulgación 16.1: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 1, de la fórmula (Ib):



(Ib),

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

15 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-(CR^{7a}R^{7b})_m$ , -C(=O)- y -O-;

20 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 y 4;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- 25 (i) oxadiazol-2-ilo;  
(ii) oxadiazol-3-ilo;  
(iii) oxadiazol-5-ilo;  
(iv) pirazol-1-ilo;  
(v) pirazol-3-ilo;  
(vi) pirazol-4-ilo;  
30 (ix) oxazol-4-ilo;  
(xii) isoxazol-5-ilo;  
(xiii) piridin-2-ilo;  
(xvi) triazol-2-ilo;  
(ixx) pirimidin-5-ilo; y  
35 (xxi) tetrazol-2-ilo;

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)R<sup>Xc</sup>,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)OR<sup>Xc</sup>,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

R<sup>Xa</sup> y R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

50 R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de

- 5 carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en
- 10 5 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en
- 15 10 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; q se selecciona a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2; en donde E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 15 15 -1,3-oxazol-4-ilo; -1,2,4-oxadiazol-3-ilo; -isoxazol-5-ilo; y -pirazol-3-ilo; entonces el heteroarilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo
- 20 20 que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ .
- 25 25 Divulgación 17: Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1 a 16, en donde:  $R^1$  es metilo.
- 30 30 Divulgación 18: Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1 a 17, en donde:  $R^2$  es  $-CF_3$ , cloro,  $-CF_2H$  u  $-OCF_3$ .
- Divulgación 19: Un compuesto o una sal de acuerdo con la divulgación 18, en donde:  $R^2$  es  $-CF_3$  o cloro.
- 35 35 Divulgación 20: Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1 a 19, en donde: Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  y  $-C(CH_3)=CH-$ .
- Divulgación 21: Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1 a 19, en donde: Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$  y  $-C(CH_3)=CH-$ , más particularmente,  $-O-CH_2-$  y  $-C(CH_3)=CH-$ .
- 40 40 Divulgación 22: Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 8 a 21, en donde:  $A'$  es  $CR^6$ , y  $R^6$  es H.
- 45 45 Divulgación 23: Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 8 a 22, en donde: Z se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$ , en donde  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son H, y m es 0 o 1.
- Modalidad 6: Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1 seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 50 50 (S,E)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- 55 55 (E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- Rac*-(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- (R,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- 60 60 (S,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- (S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-2-carboxamida;
- (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 65 65 ona;

- (S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 5 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 10 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(piperidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 20 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 25 (E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- (Rac)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 30 (S)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (R)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-oxazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 35 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-metil-oxazol-4-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 40 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-2-carboxilato de metilo;
- (rac)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 45 (S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-oxazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
- 50 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (rac)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 55 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 60 ácido (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-etanona;
- (E)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- 65 (rac)-(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-

- prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 5 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-but-2-en-1-ona;  
 1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propan-1-ona;  
 (E)-3-(4-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 10 (E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(5-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 15 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-oxazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)bencilo;  
 4-(5-metiloxazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)bencilo;  
 20 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(metil-sulfonil)-azetidín-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-imidazolidin-2-ona;  
 (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-azetidín-3-il)-metil-carbamato de terbutilo;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 25 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-3-carboxamida;  
 (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-carboxilato de etilo;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etoxi)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 30 (E)-1-(4-((1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(trifluoro-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-N,N-dimetil-benzamida;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(3-acetil-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 35 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;  
 (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-N-metil-acetamida;  
 40 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2R, 4R)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2R, 4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 45 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 ácido (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-carboxílico;  
 (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 50 (E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 55 (E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 60 (E)-3-(4-(difluoro-metoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 65

- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(5-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octan-2-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 5 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(hidroxi-(4-metil-tiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-il)-acetato de terbutilo;
- 10 Rac-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 15 (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxilato de metilo;  
 (E)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo;  
 (R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 20 (R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- 25 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 30 (E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-4-cloro-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(2-((2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-cloro-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 35 (E)-3-(3-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(5-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 40 (E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-oxo-prop-1-enil)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzonitrilo;
- 45 (E)-3-(4-metoxi-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-3-iloxi)-N-etil-acetamida;  
 (E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-morfolin-3-carboxilato de metilo;
- 50 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-tiazolidina-2-carboxilato de metilo;  
 (E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo;
- 55 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(3-(pirrolidin-1-carbonil)-piridin-2-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-iloxi)-N-propil-acetamida;  
 (E)-2-metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-acetamida;
- 60 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-azetidina-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (R)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-benzamida;
- 65 (E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;

- (E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-pirrolidin-2-carboxamida;  
5 (S,E)-4,4-difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-pirrolidin-2-carboxamida;  
(E)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
10 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
15 (E)-1'-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-1,4'-bipiperidin-2-ona;  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-1-(4-(metoksi-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
20 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((3-metil-isoxazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-1-(4-(etil-sulfonil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
25 (E)-1-(4-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
30 (S,E)-1-(2-(metoksi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
Rac-(E)-1-(3-metoksi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(R,E)-1-(3-metoksi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
35 (S,E)-1-(3-metoksi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(S,E)-1-(2-(metoksi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
40 (E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-ciclopropan-sulfonamida;  
Rac-(E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
45 (R,E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(S,E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-1-(4-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
50 (E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-bencen-sulfonamida;  
(E)-1-(4-((4-metoksi-bencil)(metil)-amino)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
55 (S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-(trifluoro-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(piperidin-1-il-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoksi-piridin-2-il)-metil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
60 (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-(trifluoro-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-acetamida;  
(E)-1-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona;  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
65

- (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxilato de metilo;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-morfolin-2-oxo-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(4-fluoro-fenoxi)-azetidín-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 5 (E)-1-((2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-1-(2-(hidroxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-1-(2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 10 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(morfolin-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(morfolin-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 15 (S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-(trifluoro-metil)-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-bencil-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-piridin-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 20 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((3-metil-isoxazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-1H-benzo-[d]imidazol-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 25 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-pirazin-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 30 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-morfolin-pirimidin-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 35 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(3-(trifluoro-metil)-morfolino)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 40 (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;  
 (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 45 (E)-N-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-metil)-3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-propanamida;  
 (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxamida;  
 (E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 50 (E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanamida;  
 (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanamida;  
 1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propan-1-ona;  
 55 1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-etanona;  
 (E)-1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butil-amino)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 60 (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-hexanamida; y  
 (E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-etoxi)-etil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**Definiciones:**

"Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

5 "Alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (C<sub>1-4</sub>)", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>, entonces la definición se debe enmendar de conformidad con lo anterior, tal como "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario.

10 "Halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (C<sub>1-4</sub>)", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido con un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>, entonces la definición se debe enmendar de conformidad con lo anterior, tal como "halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario que tienen al menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como en donde el halógeno es flúor: CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H-, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CHCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-.

20 "Alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es como se define en la presente. Los ejemplos de estos grupos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo o hexoxilo, y similares. Como para alquilo, a menos que se especifique una estructura particular, los términos propoxilo, butoxilo, etc., incluyen todas las formas de cadena lineal y ramificada que tienen el número apropiado de átomos de carbono, por ejemplo, propoxilo incluye propoxilo normal e isopropoxilo.

25 "Halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es como se define en la presente, y está sustituido con uno o más grupos halógeno, por ejemplo, -O-CF<sub>3</sub>.

30 "Alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 3 átomos de carbono es como se define en la presente. Los ejemplos de estos grupos incluyen metoxi-etilo, metoxi-propilo, etoxi-propilo.

35 "Hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido con un grupo hidroxilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>, entonces la definición se debe enmendar de conformidad con lo anterior, tal como "hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario que tienen al menos un hidrógeno sustituido con hidroxilo.

40 "Cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, entonces la definición se debe enmendar de conformidad con lo anterior.

45 "Cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico parcialmente saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos grupos incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohexa-1,4-dieno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, entonces la definición se debe enmendar de conformidad con lo anterior.

50 "Oxo" se refiere a =O.

55 El término "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros", como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado de 4 a 8 miembros, el cual puede contener, en adición al átomo de nitrógeno indicado en la fórmula (I), 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente a partir de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos adecuados de estos anillos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azetidínulo.

60 El término "sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puenteado", como se utiliza en la presente, se refiere a un "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros" como se define anteriormente en la presente, en donde dos átomos de carbono no vecinos (es decir, átomos de carbono que no están directamente enlazados entre sí) del "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros" están conectados por medio de una cadena de -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbono saturada, en donde n es 1, 2 o 3. En una modalidad, n es 1 o 2. En otra modalidad, n es 1.

65 El término "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene



de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de los anillos de heteroarilo de 5 miembros en esta instancia incluyen furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiofenilo o pirazolilo. Los ejemplos de los anillos de heteroarilo de 6 miembros incluyen piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo.

El término "anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos adecuados de estos sistemas de anillos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiofenilo, pirrolinilo u oxazolinilo.

El término "sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros" se refiere a un "heteroarilo de 5 o 6 miembros" o a un "anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros" como se define anteriormente en la presente, en donde dos átomos vecinos (es decir, átomos enlazados directamente entre sí) del "heteroarilo de 5 o 6 miembros" o "anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros", forman juntos un segundo anillo, cuyo segundo anillo contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

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

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

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

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

Como se utiliza en la presente, cuando una modalidad se refiere a varias otras modalidades utilizando el término "de acuerdo con cualquiera de", por ejemplo, "de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5", entonces esta modalidad se refiere no solamente a las modalidades indicadas por los números enteros, tales como 1 y 2, sino también a las modalidades indicadas por números con un componente decimal, tal como 1.1, 1.2 o 2.1, 2.2, 2.3. Por ejemplo, "de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 3" significa de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7.

Como se utiliza en la presente, cuando una divulgación se refiere a varias otras divulgaciones utilizando la expresión "de acuerdo con cualquiera de", por ejemplo, "de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1 a 5", entonces dicha divulgación se refiere no solamente a las divulgaciones indicadas por los números enteros tales como 1 y 2, sino también a las divulgaciones indicadas por los números con un componente decimal tal como 1.1, 1.2 o 2.1, 2.2, 2.3. Por ejemplo, la expresión "de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1 a 3" se refiere a de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7.

En la presente, se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

El término "compuestos de la (presente) invención" o "un compuesto de la (presente) invención" se refiere a un compuesto como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 6.

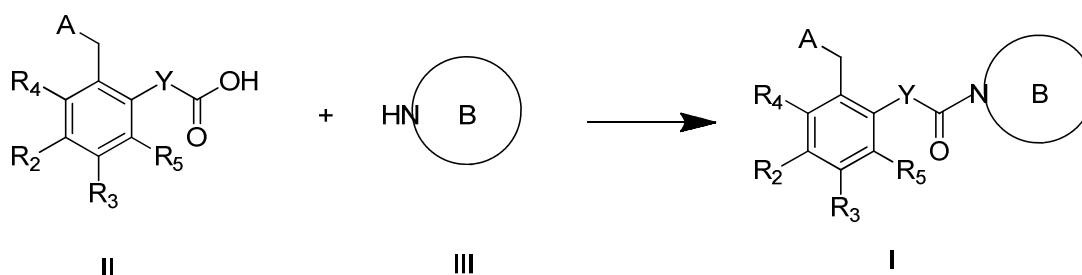
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante las rutas descritas en los siguientes esquemas o en los ejemplos.

En los siguientes métodos generales, R<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, A, B, X e Y son como se definen anteriormente en las modalidades, o como se limitan a las designaciones de los esquemas. A menos que se informe de otra manera, los materiales de partida son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles o se preparan mediante los métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I, en donde Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I, en donde Y es -CH=CH-, mediante hidrogenación sobre un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón, en un solvente adecuado, tal como etanol a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a partir de los compuestos de las fórmulas II y III, como se ilustra en el esquema 1, utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, y una base orgánica, tal como trietil-amina, en un solvente orgánico adecuado, tal como DMF, acetato de etilo o dicloro-metano, a una temperatura de 25°C a 50°C, de preferencia a 25°C.

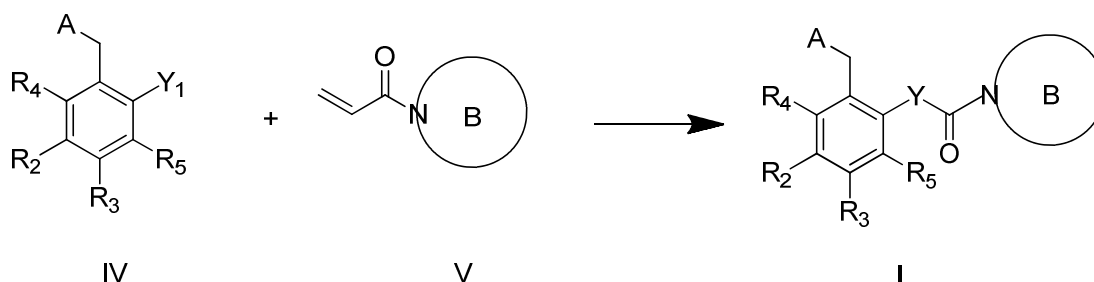
Esquema 1



De una manera alternativa, cuando Y es CH=CH, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV y V, como se ilustra en el esquema 2, en donde Y<sub>1</sub> es un grupo halógeno, de preferencia un bromo. La reacción de acoplamiento requiere de condiciones de "Heck" adecuadas de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina, tal como acetato de paladio II y tri-*o*-tolil-fosfina, y una base orgánica adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente orgánico, tal como DMF, a una temperatura de 60°C a 120°C, de preferencia a 80°C. Los expertos en este campo apreciarán que también pueden ser adecuadas otras combinaciones de catalizador/ fosfina y solventes.

Los compuestos de la fórmula V se pueden preparar con los compuestos de la fórmula III mediante la reacción con cloruro de acrilóilo en la presencia de una base, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como dicloro-metano, a una temperatura de 0°C.

Esquema 2

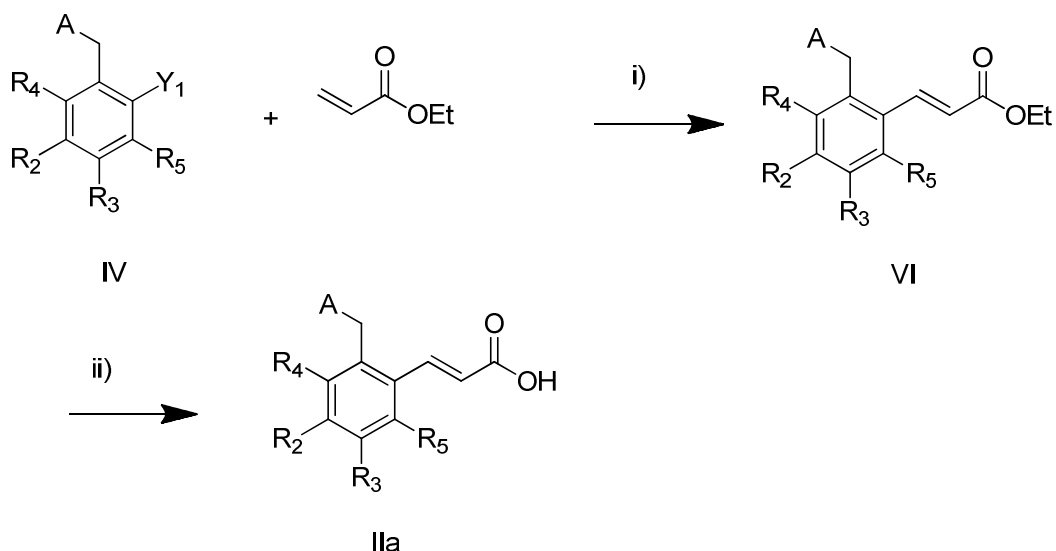


Cuando Y es CH=CH, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV, en donde Y<sub>1</sub> es un grupo halógeno, de preferencia bromo, como se ilustra en el esquema 3.

Paso i): Los compuestos de la fórmula VI se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV utilizando condiciones de acoplamiento de "Heck" con acrilato de etilo, tal como acetato de paladio II y tri-*o*-tolil-fosfina, y una base orgánica adecuada, tal como trietil-amina en un solvente orgánico tal como DMF, a una temperatura de 60°C a 120°C, de preferencia a 80°C. Los expertos en este campo apreciarán que también pueden ser adecuadas otras combinaciones de catalizador/ fosfina y solventes.

Paso ii): Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VI utilizando una solución alcalina, tal como una solución de hidróxido de sodio, en un solvente orgánico, tal como etanol, a una temperatura de 0°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.

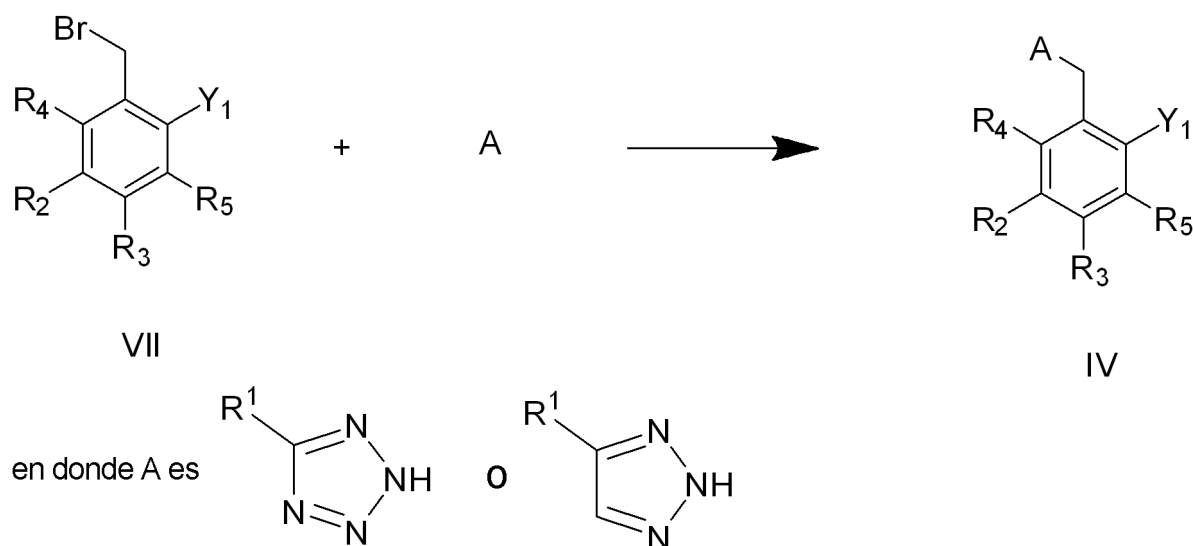
## Esquema 3



Los compuestos de la fórmula II, en donde Y es  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV de una manera análoga al esquema 3, mediante el reemplazo del acrilato de etilo con dietil-acetal de acroleína.

5 Cuando A es un tetrazol o triazol enlazado con nitrógeno, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar como se ilustra en el esquema 4, a partir de los compuestos de la fórmula VII, en donde  $\text{Y}_1$  es un halógeno, de preferencia bromo, o un grupo éster, de preferencia metil-éster, mediante una reacción de alquilación utilizando una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un solvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura de  $-10^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ , de preferencia desde  $0^\circ\text{C}$  hasta la temperatura ambiente. El heterociclo A está comercialmente disponible o bien se sintetiza mediante los procedimientos conocidos.

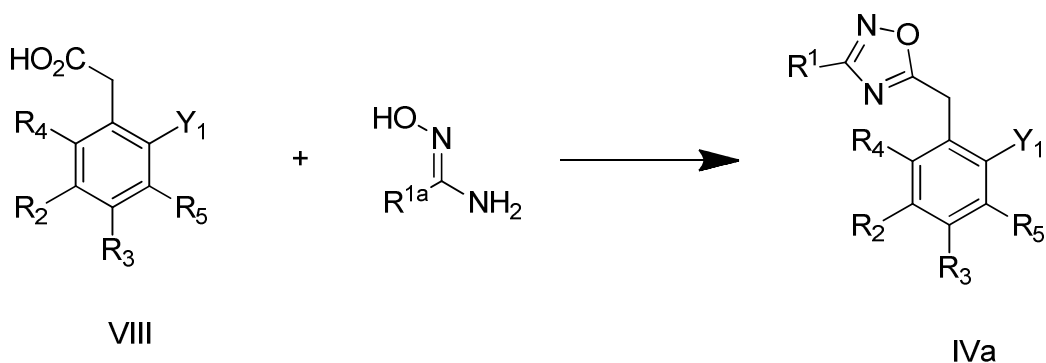
## Esquema 4



15 Cuando A es 1,2,4 oxadiazol, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VIII, en donde  $\text{Y}_1$  es un halógeno, de preferencia bromo, y están comercialmente disponibles o bien se sintetizan mediante los procedimientos conocidos, como se ilustra en el esquema 5. El procedimiento sigue una reacción de ciclación-condensación con una hidroxil-amidina, tal como hidroxil-acetamidina, y un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en la presencia de una base, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura de  $100^\circ\text{C}$  a  $180^\circ\text{C}$ .  $\text{R}^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

20

## Esquema 5

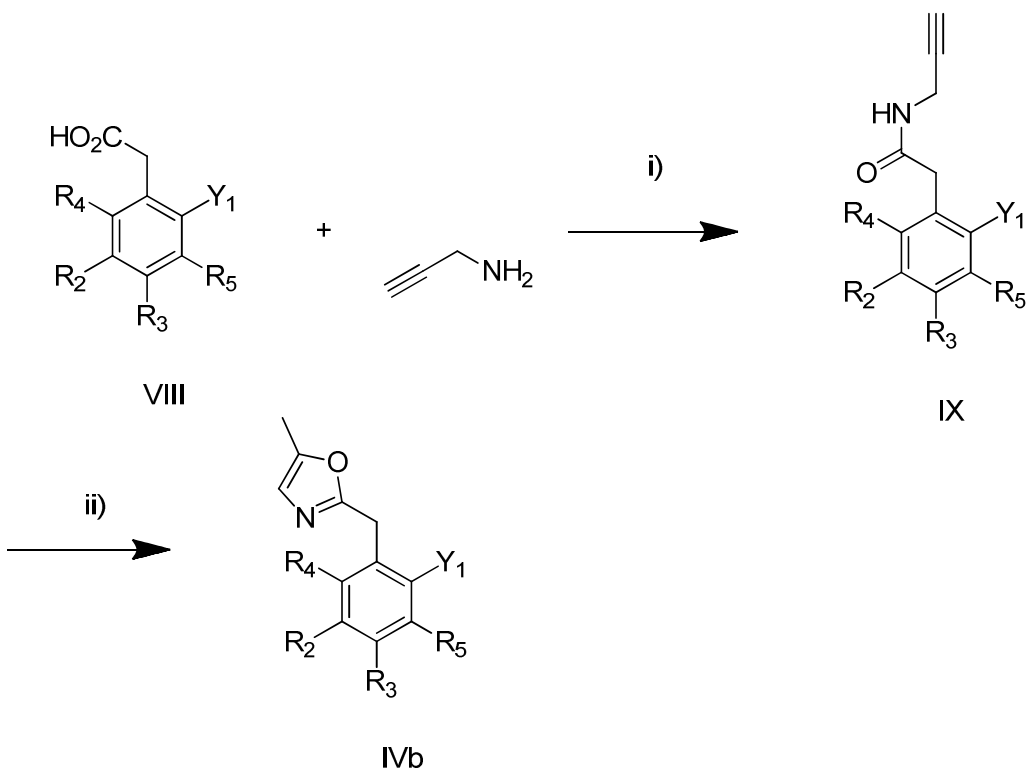


Cuando A es oxazol, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VIII, en donde Y<sub>1</sub> es un halógeno, de preferencia bromo, como se ilustra en el esquema 6.

- 5 Paso i): Los compuestos de la fórmula IX se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VIII mediante una reacción de acoplamiento con prop-2-in-1-amina, utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en la presencia de una base orgánica, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF, acetato de etilo, o DCM, a una temperatura de 0°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.
- 10 Paso ii): Los compuestos de la fórmula IVb se pueden preparar a partir del compuesto de la fórmula IX mediante una reacción de ciclación-condensación bajo condiciones ácidas fuertes, tales como ácido trifílico, en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura de 50°C a 120°C, de preferencia a 90°C. Los expertos en este campo apreciarían que se conocen otros métodos de formación de anillos para la síntesis de anillos de oxazol.

15

## Esquema 6

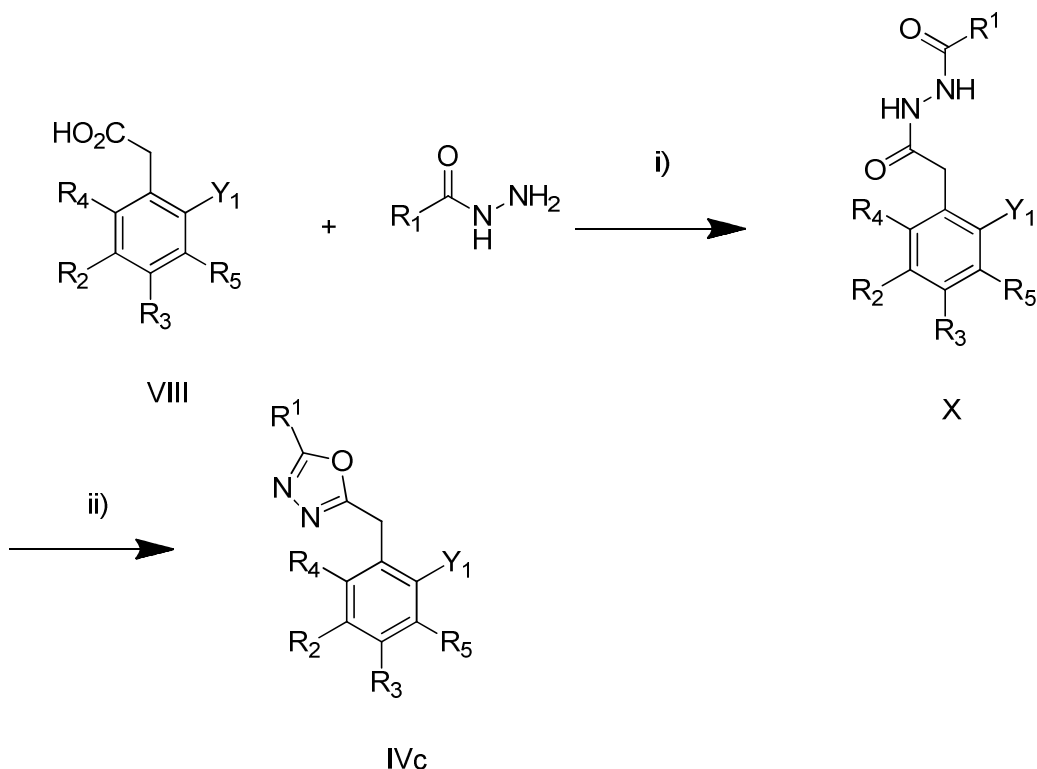


De una manera alternativa, cuando A es 1,3,4-oxadiazol, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VIII, en donde Y<sub>1</sub> es un halógeno, de preferencia un bromo, como se ilustra en el esquema 7.

- 20 Paso i): Los compuestos de la fórmula X se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VIII mediante una reacción de acoplamiento con una acido-hidrazida, tal como aceto-hidrazida, utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en la presencia de una base orgánica, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF, acetato de etilo, o DCM, a una temperatura de 0°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.
- 25

5 Paso ii): Los compuestos de la fórmula IVc se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula X mediante una reacción de ciclación-condensación con un reactivo adecuado, tal como el reactivo de Burgess o trifenil-fosfina con hexacloro-etano y una base orgánica adecuada, tal como trietil-amina. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como THF o DCM, a una temperatura de entre 25°C y el reflujo del solvente, de preferencia a la temperatura de reflujo del solvente.

Esquema 7



10 Cuando A es el 1,2,4-oxadiazol alternativo, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VII, en donde Y<sub>1</sub> es un halógeno, de preferencia bromo, como se ilustra en el esquema 8.

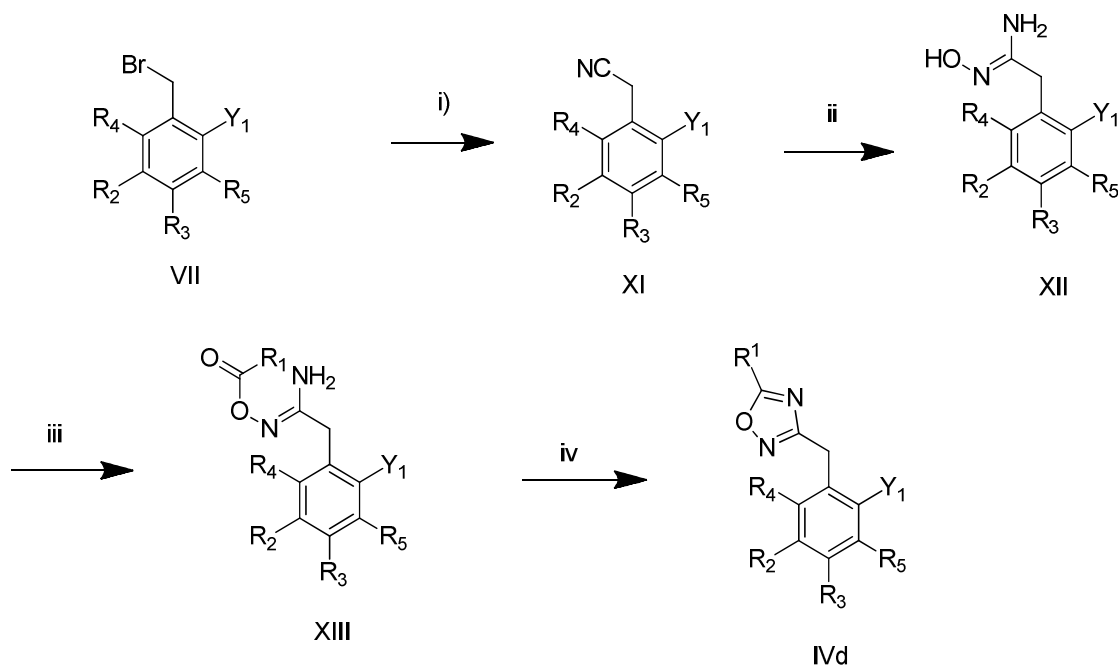
15 Paso i. Los compuestos de la fórmula XI se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VII mediante una reacción de sustitución nucleofílica con un reactivo de cianuro, tal como cianuro de potasio, en un solvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura de 0°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.

20 Paso ii. Los compuestos de la fórmula XII se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XI mediante una reacción con hidroxilamina en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un solvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura de 80°C a 120°C, de preferencia a 95°C.

25 Paso iii. Los compuestos de la fórmula XIII se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XII mediante una reacción de acilación con un reactivo acetilador adecuado, tal como cloruro de acetilo, o un ácido carboxílico junto con un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en la presencia de una base orgánica, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DCM o THF, a una temperatura de 0°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente. El haluro de acilo o el ácido carboxílico está comercialmente disponible o bien se sintetiza a partir de los procedimientos conocidos.

30 Paso iv. Los compuestos de la fórmula IVd se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XIII mediante una reacción de ciclación-condensación utilizando un reactivo adecuado, tal como hexacloro-etano, en un solvente ácido tal como ácido acético, a una temperatura de 80°C a 120°C, de preferencia a 100°C.

Esquema 8



Cuando A es un tetrazol enlazado a carbono, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XI, en donde Y<sub>1</sub> es un halógeno, de preferencia bromo, o un grupo éster, de preferencia metil-éster, como se ilustra en el esquema 9.

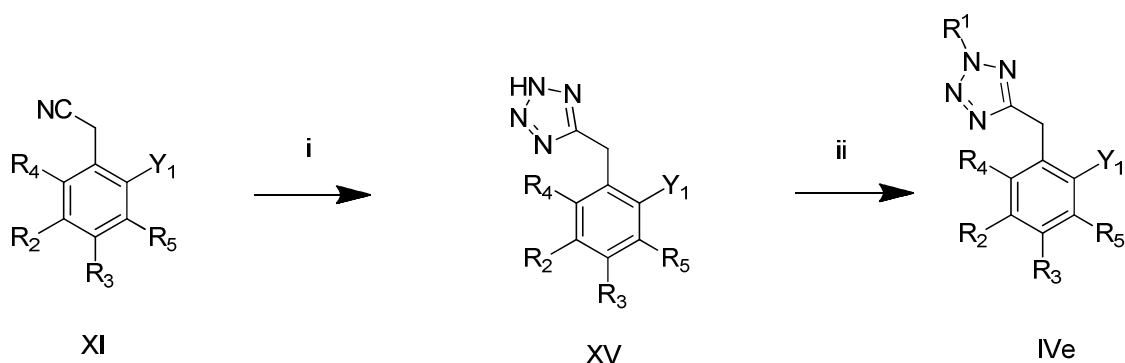
5

Paso i: Los compuestos de la fórmula XV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XI mediante la reacción con una azida, tal como azida de sodio, en un solvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura de 80°C a 120°C, de preferencia a la temperatura de reflujo.

10 Paso ii: Los compuestos de la fórmula IVe se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XV, mediante alquilación con un agente alquilante adecuado, tal como yoduro de metilo, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF o MeCN, a una temperatura de 25°C a 100°C, de preferencia a 80°C.

15

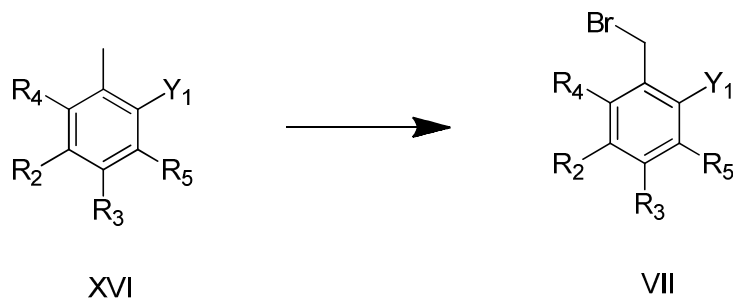
Esquema 9



Los compuestos de la fórmula VII se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVI, los cuales están comercialmente disponibles o bien se sintetizan mediante los procedimientos conocidos, en donde Y<sub>1</sub> es un halógeno, de preferencia bromo, o un grupo éster, de preferencia metil-éster, mediante una reacción de bromación ilustrada en el esquema 10, utilizando un agente bromador adecuado, tal como N-bromo-succinimida, y un iniciador de radicales, tal como AIBN, en un solvente adecuado, tal como tBuOAc, a una temperatura de 80°C a 120°C, de preferencia a 90°C.

20

Esquema 10

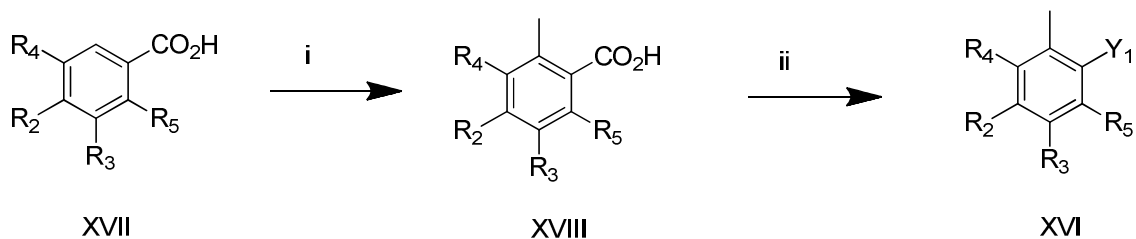


5 Cuando Y<sub>1</sub> es un éster, tal como un metil-éster, los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVII como se ilustra en el esquema 11.

Paso i. Los compuestos de la fórmula XVIII se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVII empleando los métodos descritos en la literatura. G.P Lahm y colaboradores, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 4898-4906.

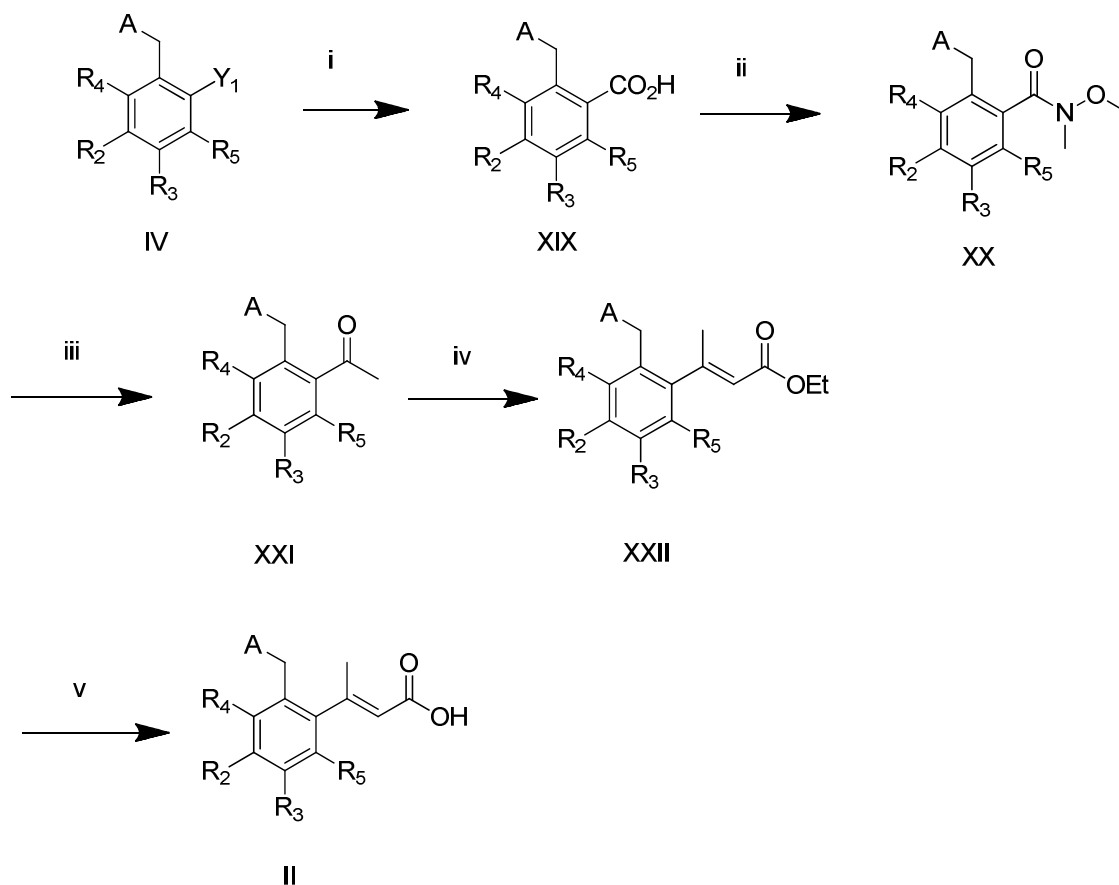
10 Paso ii. Los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVIII mediante esterificación en un solvente alcohólico adecuado, tal como metanol, en la presencia de un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, a la temperatura de reflujo.

Esquema 11



15 Cuando Y es CH<sub>3</sub>CH=CH, los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV, en donde Y<sub>1</sub> es un éster, tal como un metil-éster, como se ilustra en el esquema 12.

Esquema 12



Paso i. Los compuestos de la fórmula XIX se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV mediante las condiciones de saponificación convencionales conocidas por los expertos en este campo.

5 Paso ii. Los compuestos de la fórmula XX se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XIX mediante una reacción de acoplamiento con N,O-dimetil-hidroxilamina, utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como HATU o T3P, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF o EtOAc, a una temperatura de  $0^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ , de preferencia a temperatura ambiente.

10 Paso iii. Los compuestos de la fórmula XXI se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XX mediante una reacción de sustitución nucleofílica con un reactivo de Grignard adecuado, tal como bromuro de metil-magnesio, en un solvente adecuado, tal como THF o dietil-éter, a una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  a  $0^\circ\text{C}$ , de preferencia a  $-78^\circ\text{C}$ .

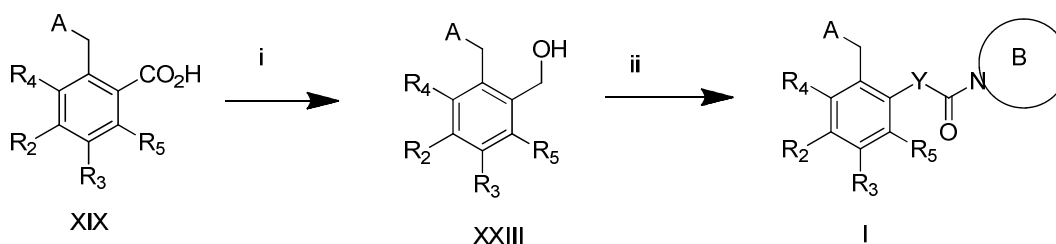
15 Paso iv. Los compuestos de la fórmula XXII se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXI mediante la reacción con un iluro adecuado, tal como fosfonoacetato de trietilo e hidruro de sodio, en un solvente adecuado, tal como THF, a una temperatura de  $0^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$ .

20 Paso v. Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXII mediante las condiciones de saponificación convencionales conocidas por los expertos en este campo.

Cuando Y es  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV, en donde  $Y_1$  es un éster, tal como un metil-éster, como se ilustra en el esquema 13.



## Esquema 13



Paso i. Los compuestos de la fórmula XXIII se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XIX mediante la reducción del grupo de ácido carboxílico utilizando un agente reductor tal como un complejo de borano-THF en un solvente adecuado, tal como THF, a una temperatura de 25°C a 50°C, de preferencia a 50°C.

Paso ii. Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXIII mediante una reacción de acoplamiento con los compuestos de la fórmula III, utilizando un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno o carbonil-di-imidazol, de preferencia carbonil-di-imidazol, en un solvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura de 0°C a 25°C, de preferencia a 25°C.

Los compuestos de la fórmula III están comercialmente disponibles o bien se sintetizan mediante los procedimientos conocidos o mediante los siguientes esquemas, en donde P es un grupo protector. Las estrategias de protección y desprotección son conocidas por los expertos en este campo, cuyos ejemplos se pueden encontrar en la publicación 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Green y colaboradores. A menos que se informe de otra manera, los materiales de partida están comercialmente disponibles o bien se sintetizan mediante los procedimientos conocidos. En los siguientes esquemas, R<sup>Ba</sup> y R<sup>Bb</sup> se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y n es como se define anteriormente en las modalidades.

Los compuestos de la fórmula III, en donde Q es un  $-(\text{CR}^{\text{Ba}} \text{R}^{\text{Bb}})_{n-1}, 3,4\text{-oxadiazol}$ , se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXIV, mediante una secuencia de acoplamiento-ciclación-condensación ilustrada en el esquema 14.

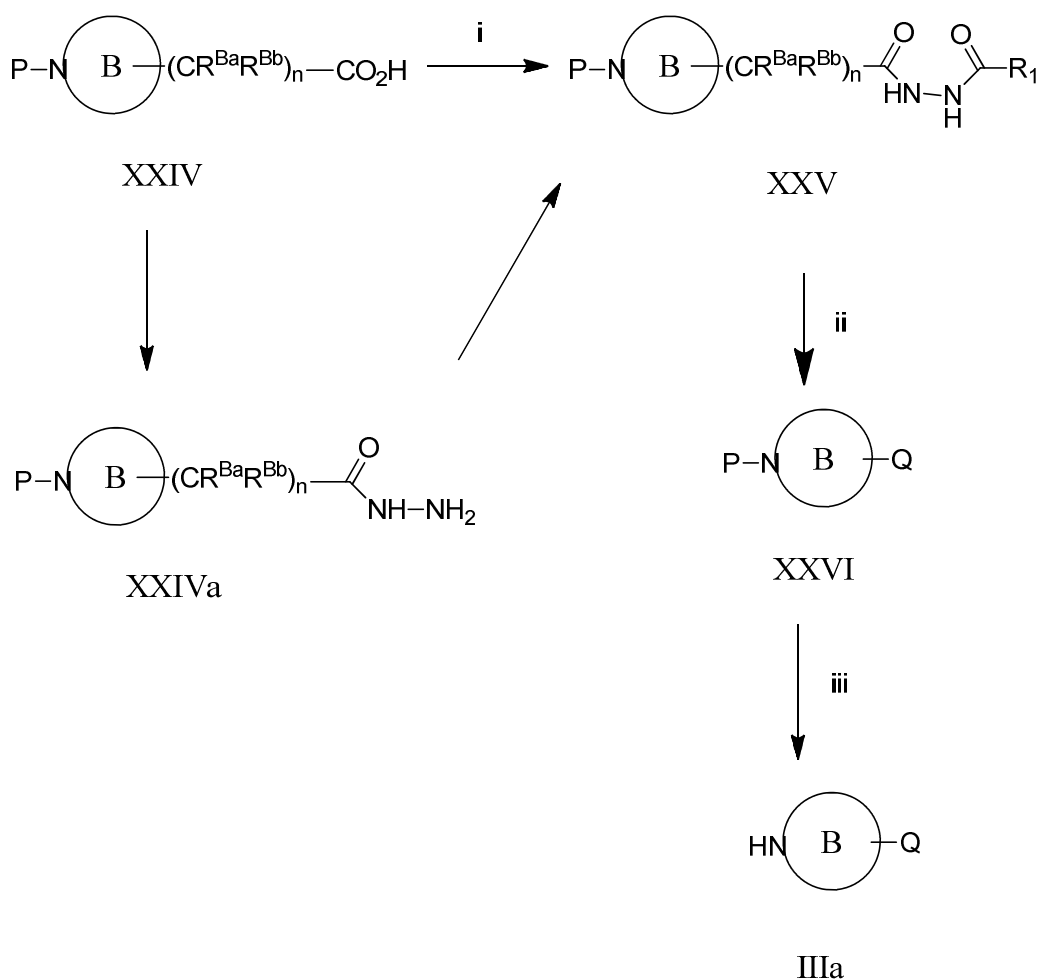
Paso i) Los compuestos de la fórmula XXV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXIV mediante una reacción de acoplamiento con una acil-hidrazida, tal como aceto-hidrazida, y un reactivo de acoplamiento tal como HATU o T3P, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado tal como DMF o EtOAc, a una temperatura de 0°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.

Paso ii) Los compuestos de la fórmula XXVI se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXV mediante un paso de ciclación-condensación, utilizando un agente de activación adecuado, tal como el reactivo de Burgess o trifenil-fosfina con hexacloro-etano, y una base orgánica adecuada, tal como trietil-amina o di-isopropil-etil-amina. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como THF o DCM, a una temperatura de entre 25°C y el reflujo del solvente, de preferencia a la temperatura de reflujo del solvente.

Paso iii). Los compuestos de la fórmula IIIa se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXVI mediante un paso de desprotección, utilizando la química de desprotección estándar conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, si P es un grupo tertbutoxi-carbonato, y entonces los reactivos de desprotección adecuados son ácidos fuertes, tales como ácido trifluoro-acético.

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula XXIVa se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXIV mediante la reacción con una forma protegida de hidrazina, tal como hidrazin-carboxilato de tertbutilo, con un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF o DCM, a una temperatura de 0°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula XXV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXIVa mediante una reacción de acoplamiento con un ácido carboxílico utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF o DCM, a una temperatura de 0°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.

Esquema 14



De una manera análoga al esquema 14, los compuestos de la fórmula III, en donde Q es un anillo de  $-(\text{CR}^{\text{Ba}}\text{R}^{\text{Bb}})_n$ -1,2,4-oxadiazol, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXIV, mediante el reemplazo de la acil-hidrazida en el paso i, con una hidroxí-amidina tal como hidroxí-acetamidina.

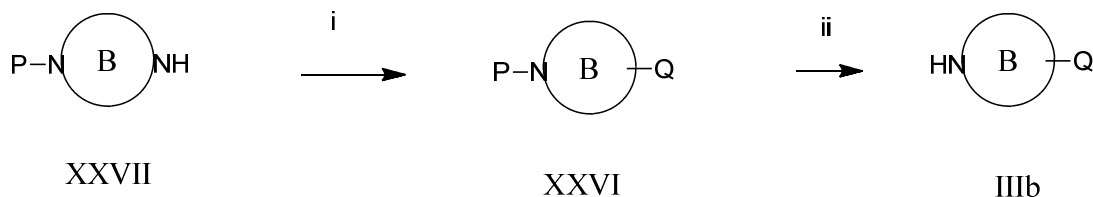
También, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXIV mediante una reacción de acoplamiento con la amina primaria o secundaria apropiada. Los reactivos de acoplamiento adecuados son T3P o HATU, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF o acetato de etilo, de 25°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXVII, mediante la química de aminación reductiva utilizando aldehídos o cetonas adecuadas y un agente reductor, tal como triacetoxi-borohidruro de sodio o ciano-borohidruro de sodio o picolina-borano, en un solvente adecuado, tal como metanol o THF, a temperatura ambiente, como se ilustra en el esquema 15.

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXVII mediante la reacción de acoplamiento con el ácido carboxílico apropiado. Los reactivos de acoplamiento adecuados son T3P o HATU, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF o acetato de etilo, a una temperatura de 25°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula IIIb se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXVII mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de ciclopropil-sulfonilo o cloruro de bencen-sulfonilo, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como dicloro-metano (DCM), a una temperatura de 0°C a 25°C.

## Esquema 15



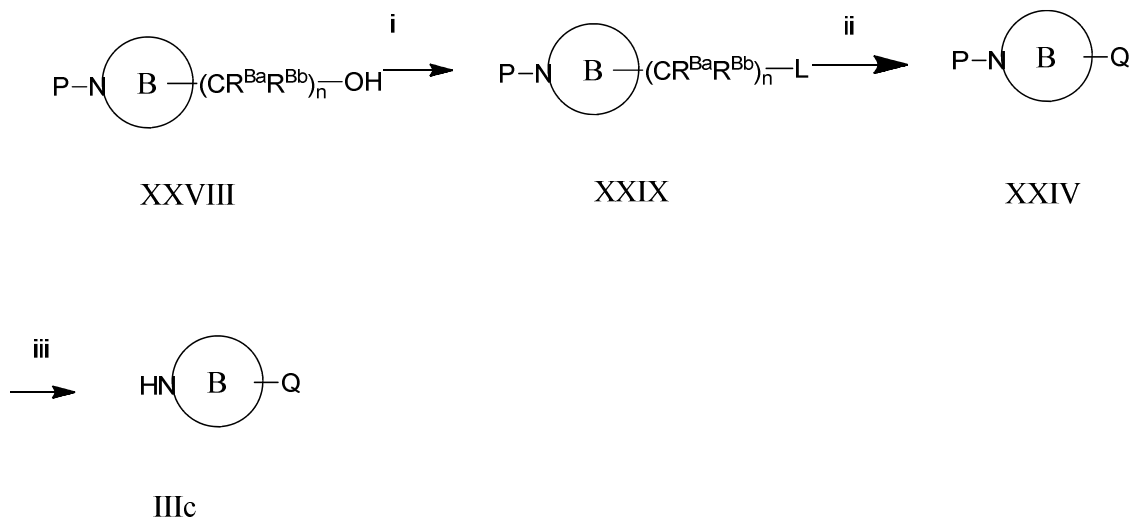
Los compuestos de la fórmula IIIc se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXVIII, mediante una reacción de activación, para dar un grupo saliente L, seguida por una reacción de desplazamiento de SN2, como se ilustra en el esquema 16.

Paso i. Los compuestos de la fórmula XXIX se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXVIII mediante la activación a un grupo saliente con un reactivo adecuado, tal como cloruro de metan-sulfonilo o cloruro de p-toluen-sulfonilo, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como THF, a una temperatura de 0°C a 25°C, de preferencia a 0°C.

Paso ii. Los compuestos de la fórmula XXIV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXIX mediante el desplazamiento directo del grupo saliente con un nucleófilo adecuado, tal como tetrazol, triazol, pirazol, alcóxido y lactamas, tales como pirrolidinona, en la presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio, en un solvente adecuado, tal como THF o DMF, y a una temperatura de 0°C a 120°C. Los expertos en este campo sabrán que son posibles otros reactivos de activación, nucleófilos y bases. Por ejemplo, la reacción de 'Mitsunobu' es un protocolo alternativo conocido por los expertos en este campo utilizando fenoles sustituidos como el componente nucleofílico.

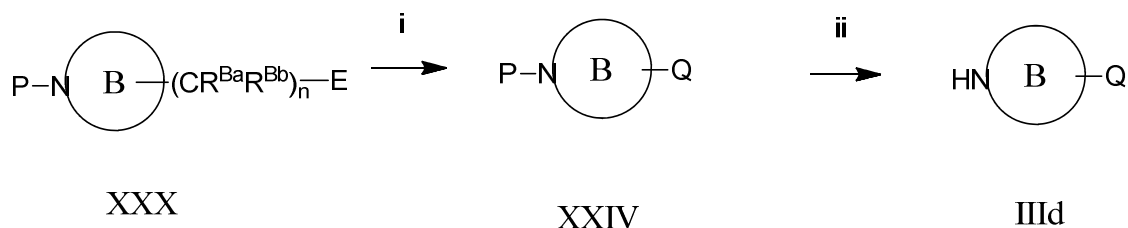
De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXVIII mediante una reacción de alquilación con un haluro de alquilo utilizando una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un solvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura de 0°C a 100°C, de preferencia a temperatura ambiente.

## Esquema 16



Los compuestos de la fórmula IIIc se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXX mediante una reacción de adición nucleofílica con un grupo electrofílico adecuado como se ilustra en el esquema 17, en donde E es un grupo electrofílico, tal como un epóxido, cetona o aldehído. Los nucleófilos adecuados incluyen heterociclos, tales como pirazol, en la presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, o reactivos de Grignard, tales como bromuro de fenil-magnesio. La reacción se conduce en un solvente adecuado, tal como THF o DMF, a una temperatura de 0°C a 120°C. Los compuestos de la fórmula XXX están comercialmente disponibles o bien se sintetizan mediante los procedimientos conocidos.

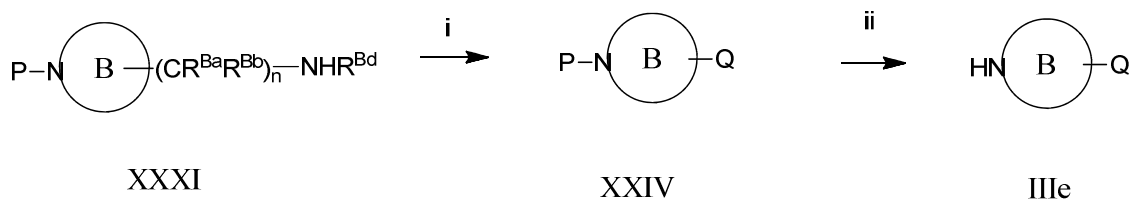
Esquema 17



5 Los compuestos de la fórmula IIIc se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXI, mediante el acoplamiento con el ácido carboxílico apropiado, como se ilustra en el esquema 18. Los reactivos de acoplamiento adecuados son T3P o HATU, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DMF o acetato de etilo, a una temperatura de 25°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.

10 De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXI mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de ciclopropil-sulfonilo o cloruro de bencen-sulfonilo, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como dicloro-metano, a una temperatura de 0°C a 25°C.

Esquema 18



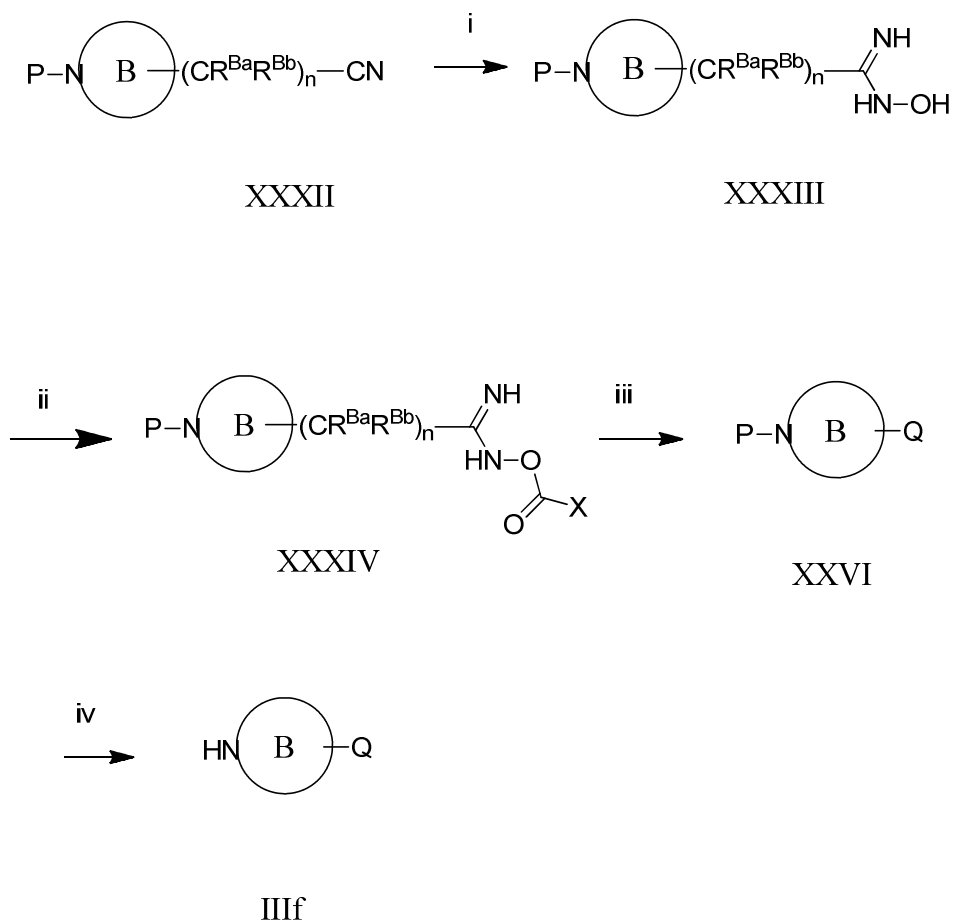
15 Los compuestos de la fórmula IIIf se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXII mediante una secuencia de acoplamiento, ciclación, condensación, ilustrada en el esquema 19.

20 Paso i. Los compuestos de la fórmula XXXIII se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXII mediante la reacción con clorhidrato de hidroxilamina, en la presencia de una base adecuada, tal como tetrametil-guanidina, en un solvente adecuado, tal como metanol, a una temperatura de 50°C a 100°C, de preferencia a la temperatura de reflujo del solvente.

25 Paso ii. Los compuestos de la fórmula XXXIV se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXIII mediante una reacción de acoplamiento con un ácido carboxílico, el cual está comercialmente disponible o bien se sintetiza mediante los procedimientos conocidos, utilizando reactivos de acoplamiento, tales como HATU o T3P, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina, en un solvente adecuado, tal como DCM, DMF o EtOAc, a una temperatura de 25°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.

30 Paso iii. Los compuestos de la fórmula XXVI se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXIV mediante calentamiento en la presencia de un reactivo deshidratante, tal como tamices moleculares secos, en un solvente adecuado, tal como tolueno, a la temperatura de reflujo.

Esquema 19



Los compuestos de la presente invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

- 5 Cuando Y es  $-O-CH_2-$ , los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXVII, como se ilustra en el esquema 20.

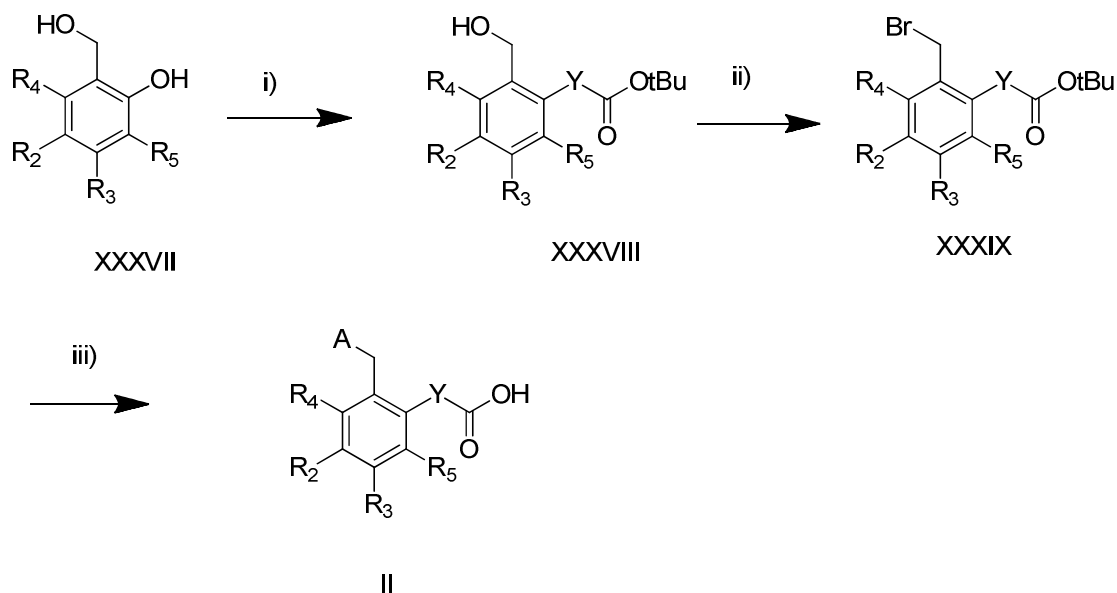
10 Paso i. Los compuestos de la fórmula XXXVIII se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXVII mediante una reacción de alquilación con un acetato de halógeno, tal como 2-bromo-acetato de terbutilo, en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un solvente adecuado, tal como THF o MeCN, de 25°C a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente.

15 Paso ii. Los compuestos de la fórmula XXXIX se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXVIII mediante una reacción de bromación con un agente de bromación, tal como hexabromo-acetona y trifeníl-fosfina, en un solvente adecuado, tal como MeCN, de 25°C a 80°C, de preferencia a 40°C.

Paso iii. Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXXIX, mediante la química ilustrada en el esquema 4, en donde  $Y_1$  es  $-O-CH_2-CO_2tBu$ .

20

Esquema 20



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

Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como las sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con los compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención, se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Se pueden formar sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en este campo. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se puedan obtener de acuerdo con la invención, se pueden separar de una manera conocida por los expertos en este campo en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas polifásicas de solventes, recristalización y/o la separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de

columna ópticamente activos.

Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en la presente y posteriormente en la presente.

Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo en las condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en este campo, incluyendo aquéllas mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, por costumbre, en la presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H<sup>+</sup>, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo, de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se formen se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo, los diaestereoisómeros o enantiómeros, o en cualesquiera mezclas de isómeros deseadas, por ejemplo, los racematos o las mezclas de diaestereoisómeros, por ejemplo, de una manera análoga a los métodos descritos bajo "Pasos adicionales del proceso".

Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahydrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo, piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos del ácido alcanico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metil-ciclohexano, o las mezclas de estos solventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, al solvente utilizado para la cristalización. Puede haber diferentes formas cristalinas presentes.

También se describen a las formas del proceso en donde se utiliza como material de partida un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso, y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl 4ª Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

Como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse sobreponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos de los compuestos de la presente invención. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no

son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D. Ciertos compuestos de la presente invención descritos en la presente, pueden contener uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diaestereoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales. Si el compuesto de la presente invención contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto de la presente invención contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas, por ejemplo, para el grupo A en la modalidad 1.

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

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

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

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

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de los compuestos de la presente invención con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de los compuestos de la presente invención con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use"



por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

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

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3,500 (52.5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de al menos 4,000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de al menos 4,500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), de al menos 5,000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de al menos 5,500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), de al menos 6,000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de al menos 6,333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de al menos 6,466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de al menos 6,600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de al menos 6,633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

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

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la presente invención que contengan grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la presente invención mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fusionar, o poner en contacto los compuestos en solución de la presente invención con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y aislar los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en una forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)-, o (R,S)-. En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene al menos el 50 por ciento de exceso enantiomérico, al menos el 60 por ciento de exceso enantiomérico, al menos el 70 por ciento de exceso enantiomérico, al menos el 80 por ciento de exceso enantiomérico, al menos el 90 por ciento de exceso enantiomérico, al menos el 95 por ciento de exceso enantiomérico, o al menos el 99 por ciento de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los

constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

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

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

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

30 Los compuestos de la presente invención en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* proporcionadas en la presente y, por consiguiente, se indican para terapia o para utilizarse como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta.

Por consiguiente, en una modalidad 7, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, para utilizarse en medicina.

35 Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades y divulgaciones en la presente son potentes inhibidores de ATX (véanse los datos de IC<sub>50</sub> que se dan a conocer en la presente). Los compuestos de la presente invención, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de ATX o mediada por ATX.

40 Por consiguiente, en una divulgación 26, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones 1 a 23, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de ATX o mediada por ATX.

45 Por consiguiente, en una modalidad adicional 8, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad o afección que se selecciona a partir de fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

50 En una divulgación 31, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad o afección que se selecciona a partir de fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad pulmonar intersticial parenquimal difusa, incluyendo fibrosis inducida por fármacos iatrogénicos, fibrosis ocupacional y/o inducida por el medio ambiente (pulmón de granjero), fibrosis inducida por radiación, fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, fibrosis pulmonar inducida por asbesto, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), fibrosis renal, fibrosis túbulo-intersticial, fibrosis intestinal, fibrosis hepática, fibrosis hepática inducida por alcohol, fibrosis hepática inducida por tóxico/fármaco, fibrosis hepática inducida por infección, fibrosis hepática inducida por virus, fibrosis cutánea, lesión/fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, fibrosis renal, fibrosis de la piel, fibrosis ocular, fibrosis posterior a trasplante, fibrosis hepática con o sin cirrosis, fibrosis cardíaca, prurito neuropático, prurito neurogénico, prurito psicogénico, prurito colestático, cirrosis biliar primaria, cirrosis hepática, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de huesos, cáncer de colon, cáncer del intestino, cáncer de cabeza y cuello, diabetes, enfermedad renal poliquística, lesión renal aguda, enfermedad crónica del riñón, dolor neuropático y dolor por cáncer.

60 En una divulgación 32, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad o afección que se selecciona a partir de fibrosis pulmonar idiopática, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de próstata, prurito colestático, cirrosis biliar primaria y enfermedad renal poliquística, en particular fibrosis pulmonar idiopática.

65 Los compuestos de la invención se formularán típicamente como composiciones farmacéuticas.

Por consiguiente, en una modalidad 9 de la invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, administración inhalada, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

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

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

25 Las tabletas pueden ser ya sea con recubrimiento de película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas quedan sin recubrimiento o se recubren mediante las técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

50 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento, del ingrediente activo.

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

65 Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro

mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, éstas son particularmente adecuadas para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas, bien conocidas en este campo. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

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

Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo para inhalación puede ser un frasco de aerosol provisto con una válvula adaptada para suministrar una dosis medida, tal como de 10 a 100 microlitros, por ejemplo, de 25 a 50 microlitros, de la composición, es decir, un dispositivo conocido como un inhalador de dosis medida. Los frascos de aerosol adecuados y los procedimientos para contener dentro de ellos composiciones en aerosol bajo presión son bien conocidos por los expertos en este campo de la terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición en aerosol se puede administrar a partir de una lata recubierta, por ejemplo, como se describe en la Patente Europea Número EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión acuosa, orgánica, o acuosa/orgánica nebulizable, el dispositivo para inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo, un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, el cual puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 mililitros, comúnmente de 1 a 10 mililitros, de la dispersión; o un nebulizador manual, algunas veces referido como un inhalador de niebla suave o aspersión suave, por ejemplo, un dispositivo electrónicamente controlado, tal como un AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico, tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) el cual permite tener volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo, de 10 a 100 microlitros, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma de partículas finamente divididas, el dispositivo para inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo para inhalación de polvo seco adaptado para suministrar el polvo seco a partir de una cápsula o burbuja que contenga un polvo seco que comprenda una unidad de dosificación de (a) y/o (b) o un dispositivo para inhalación de polvo seco en múltiples dosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, de 3 a 25 miligramos del polvo seco que comprenda una unidad de dosificación de (a) y/o (b) por accionamiento. La composición en polvo seco de preferencia contiene un diluyente o vehículo, tal como lactosa, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Los dispositivos para inhalación de polvo seco adecuados incluyen los dispositivos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3991761 (que incluye el dispositivo AEROLIZER™), las Publicaciones Internacionales Números WO 05/113042 (que incluye el dispositivo BREEZHALER™), WO 97/20589 (que incluye el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (que incluye el dispositivo TWISTHALER™), WO 05/37353 (que incluye el dispositivo GYROHALER™), la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US6536427 (que incluye el dispositivo DISKUS™), las Publicaciones Internacionales Números WO 97/25086 (que incluye el dispositivo DISKHALER™), WO 95/14089 (que incluye el dispositivo GEMINI™), WO 03/77979 (que incluye el dispositivo PROHALER™), y también los dispositivos que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 08/51621 y WO 09/117112, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2005/0183724.

Por consiguiente, la divulgación también incluye (a) un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma inhalable; (b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la presente invención en una forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma inhalable; (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la presente invención en una forma inhalable en asociación con un dispositivo para inhalación; y (d) un dispositivo para inhalación que contiene un compuesto de la presente invención en una forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención desde luego variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0.0001 a 30 miligramos/kilogramo, típicamente de 0.01 a 10 miligramos por paciente, mientras que para su administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.01 a 100 miligramos/kilogramo.

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

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con un bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras se empaican utilizando materiales conocidos para prevenir su exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los

empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

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

10 El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

15 En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la presente invención, y al menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la presente invención y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la presente invención y los otros agentes terapéuticos en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

20 Por consiguiente, en una modalidad 10, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, y uno o más co-agentes terapéuticamente activos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

25 En una modalidad, la divulgación proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la presente invención. En una modalidad, el kit comprende elementos para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbujas, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

30 El kit de la invención se puede utilizar para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

35 En una modalidad 11 de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica, la cual comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más co-agentes terapéuticamente activos.

40 Además se describe que el co-agente terapéuticamente activo se selecciona a partir de inmunosupresores, analgésicos, agentes contra el cáncer, anti-inflamatorios, antagonistas del receptor de quimiocina, broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de la formación de leucotrieno, inhibidores de cinasa de monoacilglicerol, inhibidores de fosfolipasa A1, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de lisofosfolipasa D (lisoPLD), descongestionantes, antihistaminas, mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes y agonistas-β2.

45 Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, por ejemplo, corticosteroides. Los esteroides adecuados incluyen budesonida, beclametasona (por ejemplo, dipropionato), butixocort (por ejemplo, propionato), CHF5188, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona (por ejemplo, propionato o furoato), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, metil-prednisolona, mometasona (por ejemplo, furoato), prednisolona, rofleponida y triamcinolona (por ejemplo, acetona). En ciertas modalidades preferidas, el esteroide es de corticosteroides de larga acción, tales como budesonida, ciclesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona o furoato de mometasona.

50 Los agonistas-β2 adecuados incluyen arformoterol (por ejemplo, tartrato), albuterol/salbutamol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o una sal del mismo, en especial el sulfato), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (por ejemplo, mesilato), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o una sal del mismo, en especial el bromhidrato), flerbuterol, formoterol (por ejemplo, el racemato o el diaestereómero individual, tal como el diaestereómero-R,R, o una sal del mismo, en especial el fumarato o dihidrato de fumarato), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o una sal del mismo, en especial el maleato, acetato o xinafoato), LAS100977, metaproterenol, milveterol (por ejemplo, clorhidrato), naminterol, olodaterol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o una sal del mismo, en especial el clorhidrato), PF-610355, pirbuterol (por ejemplo, acetato), procateterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, tal como el enantiómero-R, o una sal del mismo, en especial el xinafoato), terbutalina (por ejemplo, sulfato), y vilanterol (o una sal del mismo, en especial el trifenatato). En ciertas modalidades preferidas, el agonista-β2 es un agonista-β2 de ultra-larga acción tal como

indacaterol, o potencialmente carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 o vilanterol. En una divulgación preferida, uno de los segundos ingredientes activos es indacaterol (es decir, (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona), o una sal del mismo. Éste es un agonista del adreno-receptor-β2 que tiene una duración de acción especialmente larga (es decir, durante 24 horas), y un inicio de acción corto (es decir, de aproximadamente 10 minutos). Este compuesto se prepara mediante los procesos descritos en las Solicitudes Internacionales de Patente Números WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Es capaz de formar sales de adición de ácido, en particular, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida de la (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona es la sal de maleato. Otra sal preferida es el acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Otra sal preferida es el xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen a los agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como aclidinio (por ejemplo, el bromuro), BEA-2108 (por ejemplo, el bromuro), BEA-2180 (por ejemplo, el bromuro), CHF-5407, darifenacina (por ejemplo, el bromuro), darotropio (por ejemplo, el bromuro), glicopirrolato (por ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, o una sal del mismo, en especial el bromuro), dexpirronio (por ejemplo, el bromuro), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ipratropio (por ejemplo, el bromuro), LAS35201, LAS186368, otilonio (por ejemplo, el bromuro), oxitropio (por ejemplo, el bromuro), oxi-butinina, PF-3715455, PF-3635659, pirenzepina, revatropato (por ejemplo, el bromhidrato), solifenacina (por ejemplo, el succinato), SVT-40776, TD-4208, terodilina, tiotropio (por ejemplo, el bromuro), tolterodina (por ejemplo, el tartrato), y tropio (por ejemplo, el cloruro). En ciertas modalidades preferidas el antagonista muscarínico es el antagonista muscarínico de larga acción, tal como bromuro de darotropio, glicopirrolato o bromuro de tiotropio.

Los fármacos anti-inflamatorios y broncodilatadores dobles adecuados incluyen los agonistas del adreno-receptor beta-2 / antagonistas muscarínicos dobles, tales como GSK-961081 (por ejemplo, el succinato), y los que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número USP 2004/0167167, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 04/74246 y WO 04/74812.

Las sustancias de fármaco anti-histamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y terenadina, así como las que se dan a conocer en la Patente Japonesa Número JP 2004107299, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 03/099807 y WO 04/026841.

## Experimental

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma.

#### Condiciones generales:

Los espectros de masas se adquirieron en sistemas de LC-MS, SFC-MS o GC-MS, empleando métodos de electroaspersión, químicos, y de ionización por impacto de electrones de un número de instrumentos de las siguientes configuraciones: sistemas de HPLC Agilent 1100 con un espectrómetro de masas Agilent 6110. [M+H]<sup>+</sup> se refiere a un ion molecular protonado de la especie química.

Los espectros de RMN se ejecutaron en espectrómetros de RMN Bruker AVANCE de 400 MHz o 500 MHz utilizando ICON-NMR, bajo el control del programa TopSpin. Los espectros se midieron a 298K, a menos que se indique de otra manera, y fueron referenciados en relación con la resonancia del solvente.

#### Instrumentación:

**Métodos de MS:** Utilizando sistemas de HPLC Agilent 1100 con un espectrómetro de masas Agilent 6110.

#### **2minBajopHv03:**

Columna: Waters Acquity CSH, 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.  
 Temperatura: 50°C.  
 Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 por ciento. B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 por ciento.  
 Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.  
 Gradiente: 0.0 minutos con el 5 por ciento de B, de 0.2 a 1.8 minutos con el 5 al 98 por ciento de B, de 1.8 a 2.1 minutos con el 98 por ciento de B, de 2.1 a 2.3 minutos con el 98 por ciento de B.

#### **2minBajopHv01:**

Columna: Waters Acquity CSH, 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.  
 Temperatura: 50°C.  
 Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 por ciento. B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 por ciento.  
 Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.0 minutos con el 5 por ciento de B, de 0.2 a 1.55 minutos con del 5 al 98 por ciento de B, de 1.55 a 1.75 minutos con el 98 por ciento de B, de 1.75 a 1.8 minutos con del 98 al 5 por ciento de B.

**8minBajopHv01:**

5 Columna: Waters Acquity CSH, 1.7 micras, 2.1 x 100 milímetros.  
 Temperatura: 50°C.  
 Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 por ciento. B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 por ciento.  
 Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto.  
 10 Gradiente: 0.0 minutos con el 2 por ciento de B, de 0.3 a 6.5 minutos con del 2 al 98 por ciento de B, de 6.5 a 7.5 minutos con el 98 por ciento de B, de 7.5 a 8.0 minutos con del 5 al 98 por ciento de B.

**2minBajopH:**

15 Columna: Waters Acquity CSH, 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.  
 Temperatura: 50°C.  
 Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 por ciento. B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 por ciento.  
 Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.  
 Gradiente: 0.0 minutos con el 5 por ciento de B, de 0.2 a 1.3 minutos con del 5 al 98 por ciento de B, de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 por ciento de B, de 1.55 a 1.6 minutos con del 98 al 5 por ciento de B.

**10minBajopH:**

20 Columna: Waters Acquity CSH, 1.7 micras, 2.1 x 100 milímetros.  
 Temperatura: 50°C.  
 Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 por ciento. B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 por ciento.  
 Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto.  
 25 Gradiente: 0.0 minutos con el 2 por ciento de B, de 0.5 a 8.0 minutos con del 2 al 98 por ciento de B, de 8.0 a 9.0 minutos con el 98 por ciento de B, de 9.0 a 9.1 minutos con del 98 al 2 por ciento de B.

**2minBajopHv02:**

30 Columna: Waters Acquity CSH, 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.  
 Temperatura: 50°C.  
 Fase móvil: A: agua + TFA al 0.1 por ciento. B: Acetonitrilo + TFA al 0.1 por ciento.  
 Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.  
 Gradiente: 0.0 minutos con el 5 por ciento de B, de 0.2 a 1.55 minutos con del 5 al 98 por ciento de B, de 1.55 a 1.75 minutos con el 98 por ciento de B, de 1.75 a 1.8 minutos con del 98 al 5 por ciento de B.

**2minAltopHv03:**

40 Columna: Waters Acquity CSH, 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.  
 Temperatura: 50°C.  
 Fase móvil: A: agua + amoníaco al 0.1 por ciento. B: Acetonitrilo + amoníaco al 0.1 por ciento.  
 Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.  
 Gradiente: 0.0 minutos con el 5 por ciento de B, de 0.2 a 1.8 minutos con del 5 al 98 por ciento de B, de 1.8 a 2.1 minutos con el 98 por ciento de B, de 2.1 a 2.3 minutos con del 98 al 5 por ciento de B.

**8minBajopHv01:**

45 Columna: Waters Acquity CSH, 1.7 micras, 2.1 x 100 milímetros.  
 Temperatura: 50°C.  
 Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 por ciento. B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 por ciento.  
 Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto.  
 50 Gradiente: 0.0 minutos con el 2 por ciento de B, de 0.3 a 6.5 minutos con del 2 al 98 por ciento de B, de 6.5 a 7.5 minutos con el 98 por ciento de B, de 7.5 a 8.0 minutos con del 5 al 98 por ciento de B.

Abreviaturas:

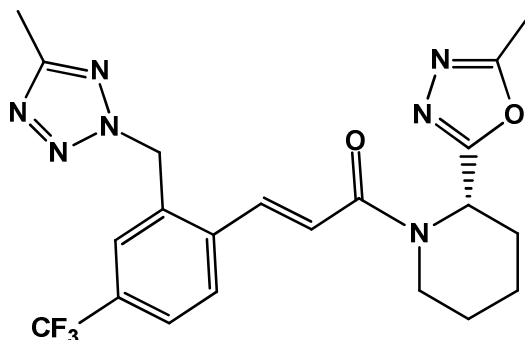
55 BOC terbutil-carboxilo  
 a ancho  
 d doblete  
 dd doblete de dobletes  
 DCM dicloro-metano  
 DIPEA dietil-isopropil-amina  
 60 DMA N,N-dimetil-formamida  
 DME 1,4-dimetoxi-etano  
 DMF N,N-dimetil-formamida  
 DMSO sulfóxido de dimetilo  
 EtOAc acetato de etilo  
 65 h hora(s)

	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
	LCMS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
	MS	espectrometría de masas
5	m o mult	multiplete
	mg	miligramos
	min	minutos
	mL	mililitros
	mmol	milimoles
10	MTBE	metil-terbutil-éter
	m/z	proporción de la masa a la carga
	RMN	resonancia magnética nuclear
	ppm	partes por millón
	rac	racémico
15	Rt	tiempo de retención
	s	singulete
	t	triplete
	TBME	terbutil-metil-éter
	TFA	ácido trifluoro-acético
20	THF	tetrahidrofurano

### Preparación de los ejemplos

#### Ejemplo 1:

25 **(S,E)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



30 El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (100 miligramos, 0.320 milimoles), y (S)-2-metil-5-(piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario B) (59 miligramos, 0.352 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.28 mililitros, 1.60 mili-moles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.374 mililitros, 0.641 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

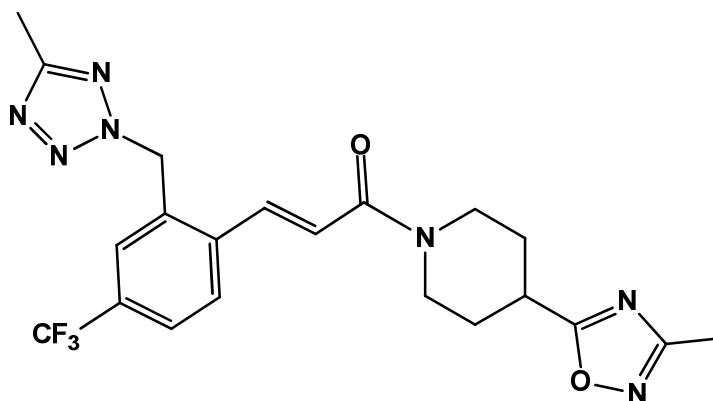
LC-MS Rt = 1.26 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 462.4; Método 2minBajopHv03.

40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 (1H, m), 7.90-7.78 (3H, m), 7.36 (1H, d), 6.11 (2H, s), 5.99 (0.6H, m), 5.89 (0.4H, m), 4.46 (0.4H, m), 4.20 (0.6H, m), 3.11 (0.4H, m), 2.49 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.33-2.18 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.75-1.60 (2H, m), 1.60-1.30 (2.6H, m).

#### Ejemplo 2:

45 **(E)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**





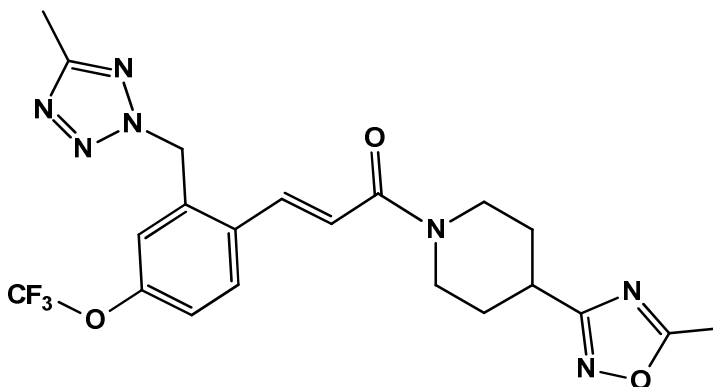
El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (100 miligramos, 0.320 milimoles), y 3-metil-5-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (58.9 mili-gramos, 0.352 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.28 mililitros, 1.60 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.374 mililitros, 0.641 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.27 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 462.3; Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.85-7.70 (2H, m), 7.29 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.38 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.32 (2H, m), 2.98 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.09 (2H, m), 1.65 (2H, m).

#### Ejemplo 3:

**(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-acrílico (Intermediario AC) (100 miligramos, 0.305 milimoles), y 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario E) (68.3 miligramos, 0.335 milimoles) se colocaron en un matraz con EtOAc seco (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.266 mililitros, 1.52 milimoles) a la suspensión, seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en EtOAc) (0.356 mililitros, 0.609 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

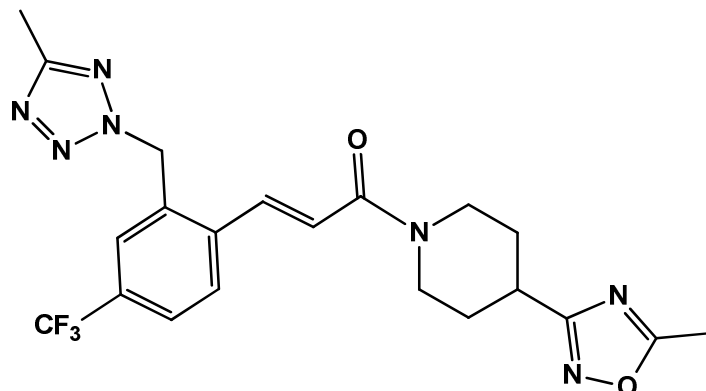
LC-MS Rt = 1.28 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 478.4; Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.43 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.08 (2H, s), 4.40 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.30 (H, m), 3.10 (H, m), 2.91 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.60 (2H, m).

#### Ejemplo 4:

**(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-**

## prop-2-en-1-ona



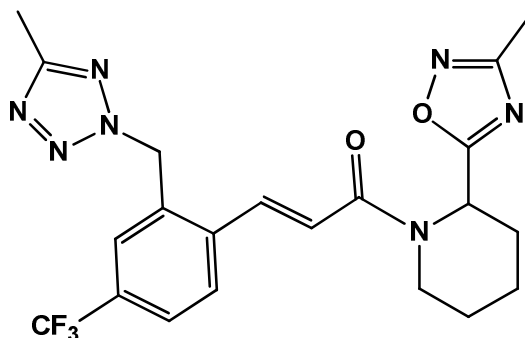
El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB) (100 miligramos, 0.320 milimoles), y 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (72 miligramos, 0.352 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.28 mililitros, 1.60 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.374 mililitros, 0.641 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.21 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 462.4; Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.85-7.70 (2H, m), 7.29 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.40 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.30 (H, m), 3.10 (H, m), 2.95 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.60 (2H, m).

## Ejemplo 5:

**rac-(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

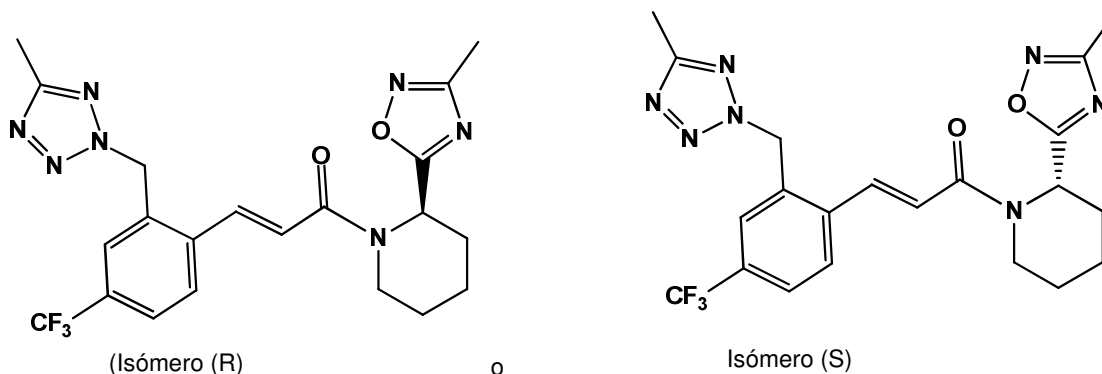


El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB) (200 miligramos, 0.641 milimoles), y el clorhidrato de 3-metil-5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (143 miligramos, 0.705 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (4 mililitros). Se agregó DIPEA (0.559 mililitros, 3.20 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.748 mililitros, 1.28 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.36 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 462.3; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 5a:** (R,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona o

**Ejemplo 5b:** (S,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona



La (*rac*)(*E*)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona se separó mediante cromatografía SFC quiral (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras, isopropanol al 50 por ciento en CO<sub>2</sub>).

5 **Ejemplo 5a:** (*R,E*)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona o (*S,E*)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

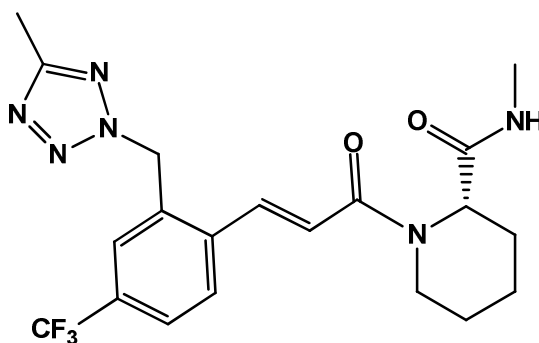
10 Primer pico eluido: SFC Rt = 3.66 minutos.  
LC-MS Rt = 1.36 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 462.3; Método 2minBajopHv03.

15 **Ejemplo 5b:** (*R,E*)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona o (*S,E*)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

Segundo pico eluido: SFC Rt = 7.63 minutos.

20 LC-MS Rt = 1.34 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 462.2; Método 2minBajopHv03.

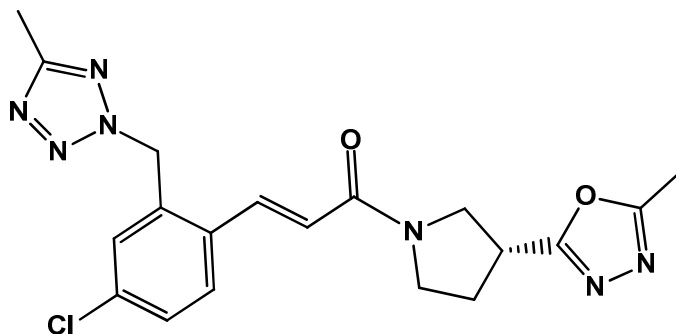
**Ejemplo 6:**  
(*S,E*)-*N*-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililoil)-piperidin-2-carboxamida



25 El ácido (*E*)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB) (100 miligramos, 0.320 mili-moles), y (*S*)-*N*-metil-piperidin-2-carboxamida (Intermediario BC) (50 miligramos, 0.352 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.28 mililitros, 1.60 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.374 mililitros, 0.641 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

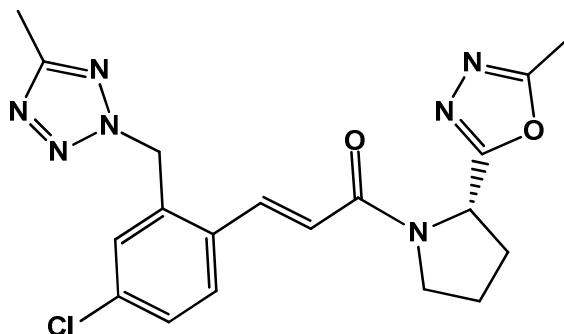
30 LC-MS Rt = 1.15 minutos; [M+H]<sup>+</sup> Ningún ion de masa presente; Método 2minBajopHv03.

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 (1H, m), 7.89-7.71 (4H, m), 7.30 (0.6H, d), 7.18 (0.4H, d), 6.10 (2H, m), 5.08 (0.6H, m), 4.87 (0.4H, m), 4.41 (0.4H, m), 4.11 (0.6H, m), 3.31 (0.4H, m), 3.22 (0.6H, m), 2.61 (3H, d), 2.41 (3H, s), 2.28-2.12 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.32 (2H, m).

**Ejemplo 7:****(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

5 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y (R)-2-metil-5-(pirrolidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BA) (60 mili-gramos, 0.395 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.313 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

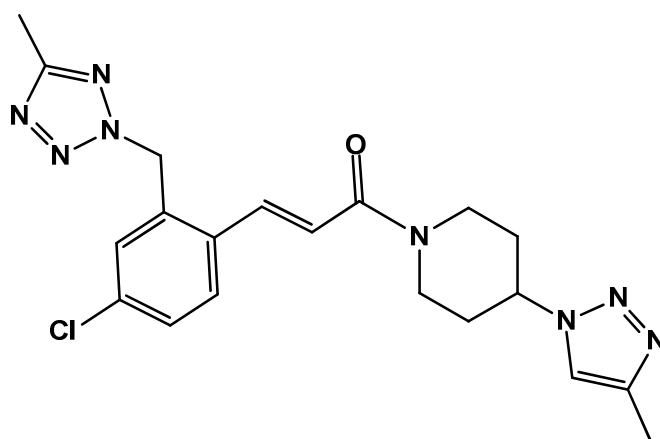
15 LC-MS Rt = 1.05 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 414.3; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 8:****(S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

20 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y (S)-2-metil-5-(pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BB) (60 mili-gramos, 0.395 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.313 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

30 LC-MS Rt = 1.09 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 414.4; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 9:****(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

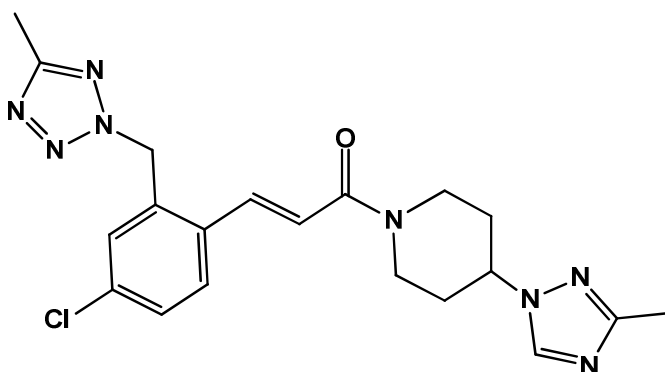


El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidina (Intermediario C) (66 mili-gramos, 0.395 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.313 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.09 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 427.3; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 10:

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

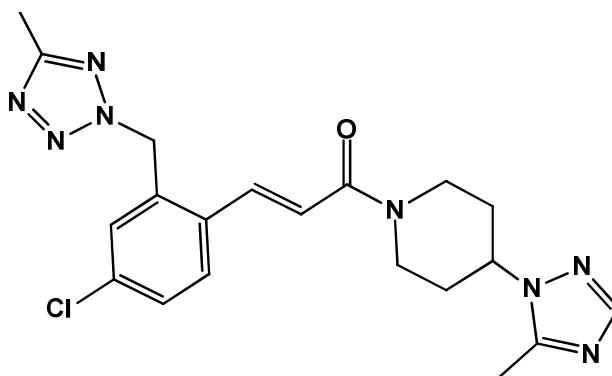


El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (60 miligramos, 0.215 milimoles), y 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidina (Intermediario CA) (66 mili-gramos, 0.237 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (1 mililitro). Se agregó DIPEA (0.188 mililitros, 1.08 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.25 mililitros, 0.431 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.03 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 427.6; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 11:

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

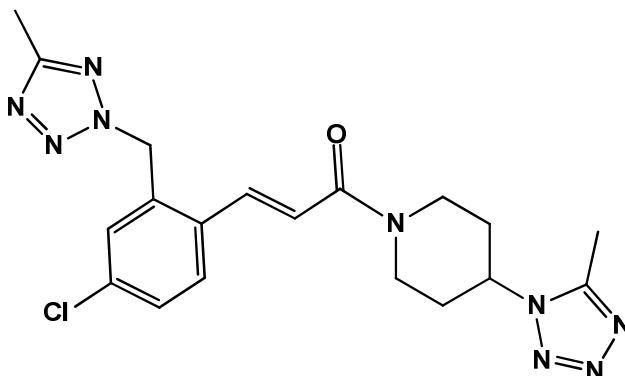


5 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (80 miligramos, 0.287 milimoles), y 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidina (Intermediario CB) (88 mili-gramos, 0.316 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (1 mililitro). Se agregó DIPEA (0.25 mililitros, 1.43 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.335 mililitros, 0.574 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

10 LC-MS Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 427.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 12:**

15 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

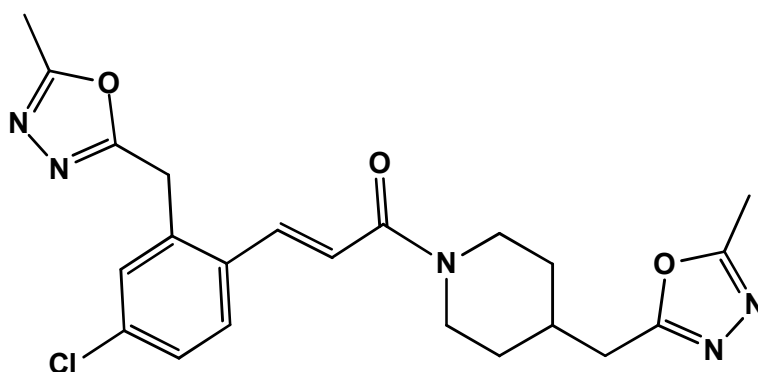


20 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (50 miligramos, 0.179 milimoles), y 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidina (Intermediario CC) (33 miligramos, 0.197 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (1 mililitro). Se agregó DIPEA (0.157 mililitros, 0.897 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.21 mililitros, 0.359 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

25 LC-MS Rt = 1.08 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 428.6; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 13:**

30 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

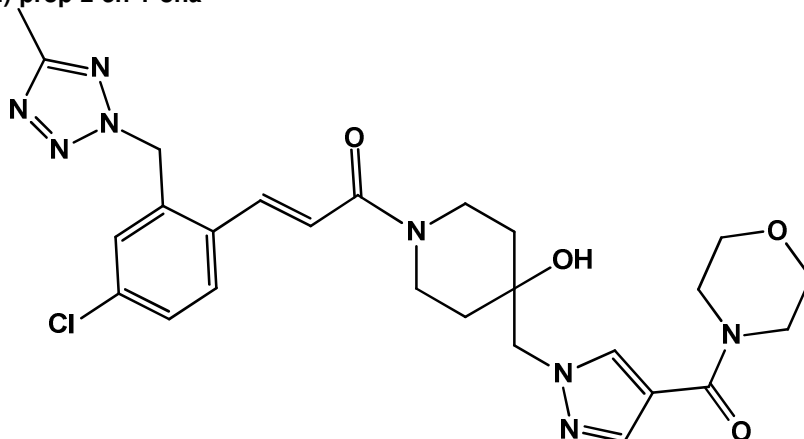


5 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AD) (113 miligramos, 0.406 milimoles), y 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) (120 miligramos, 0.406 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.355 mililitros, 2.03 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.475 mililitros, 0.813 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 0.95 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.2; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 14:

15 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



Paso 1: (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

20 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (500 miligramos, 1.79 milimoles), y 1-((4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Intermediario D) (572 miligramos, 1.97 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (10 mililitros). Se agregó DIPEA (1.57 mililitros, 8.97 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (2.10 mililitros, 3.59 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se dividió entre EtOAc (50 mililitros) y agua (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.06 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 514.7; Método 2minBajopHv03.

Paso 2: Ácido (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

35 El (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (paso 1) (600 miligramos, 1.167 milimoles) se colocó en un matraz con EtOH (5 mililitros). Se agregó NaOH 2M (2.92 mililitros, 5.84 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El EtOH se removió al vacío y se acidificó con HCl 2M (4 mililitros). El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el compuesto del título.

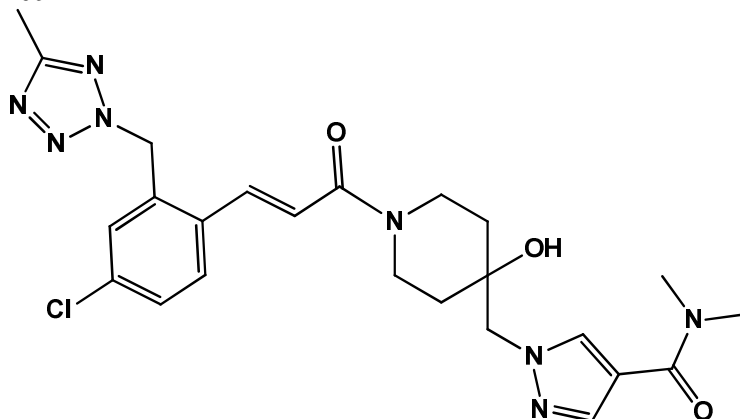
LC-MS Rt = 0.92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 486.5; Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

5 El ácido (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (paso 2) (100 miligramos, 0.206 milimoles), y morfolina (53.8 miligramos, 0.617 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.216 mililitros, 1.235 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.240 mililitros, 0.412 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 0.92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 555.7; Método 2minBajopHv03.

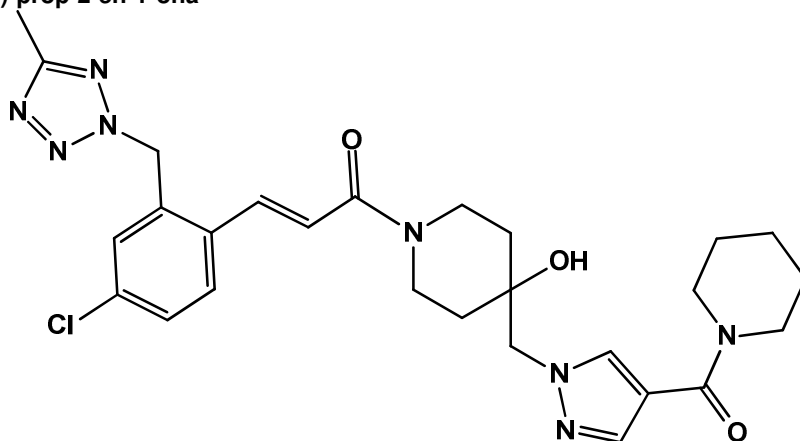
15 **Ejemplo 15:**  
(E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



20 El ácido (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 14, paso 2) (100 miligramos, 0.206 milimoles), y clorhidrato de dimetil-amina (50.3 miligramos, 0.617 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.216 mililitros, 1.235 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.240 mililitros, 0.412 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 0.92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 513.4; Método 2minBajopHv03.

30 **Ejemplo 16:**  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(piperidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



35 El ácido (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

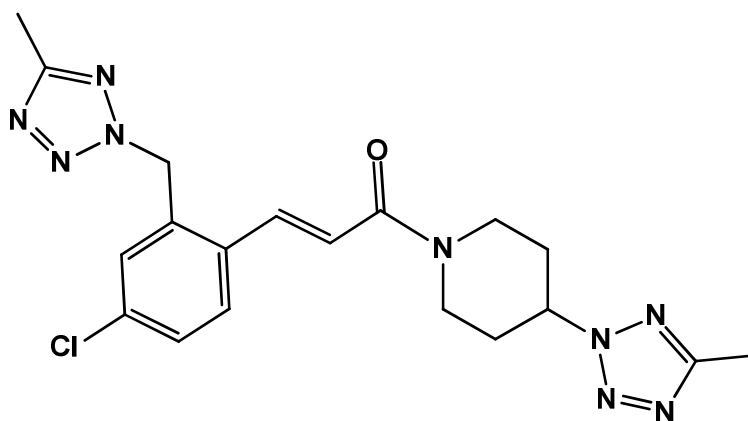


4-carboxílico (ejemplo 14, paso 2) (100 miligramos, 0.206 milimoles), y piperidina (52.6 miligramos, 0.617 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.216 mililitros, 1.235 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.240 mililitros, 0.412 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 553.6; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 17:

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

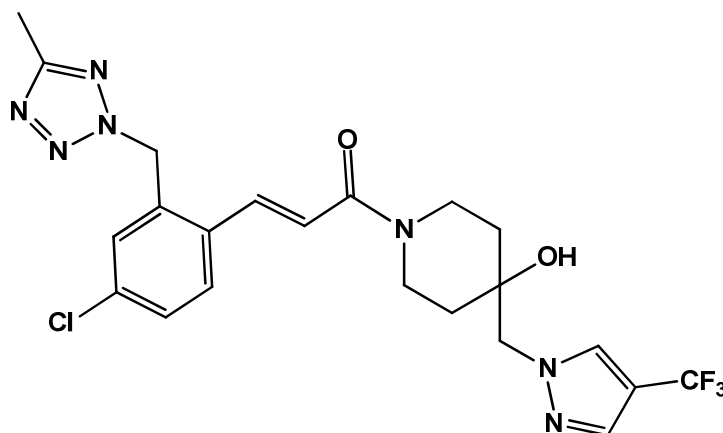


El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)-piperidina (Intermediario CD) (66 miligramos, 0.395 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.31 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.16 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 428.4; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 18:

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (150 miligramos, 0.538 milimoles), y 4-((4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-4-ol (Intermediario DA) (154 miligramos, 0.538 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (3 mililitros). Se agregó DIPEA (0.47 mililitros, 2.69 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.63 mililitros, 1.08 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La

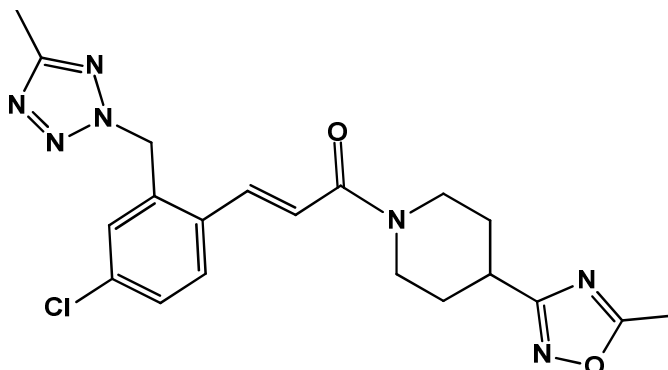
purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.14 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 510.6; Método 2minBajopHv03.

5

**Ejemplo 19:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



10 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario E) (66 miligramos, 0.395 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.31 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto

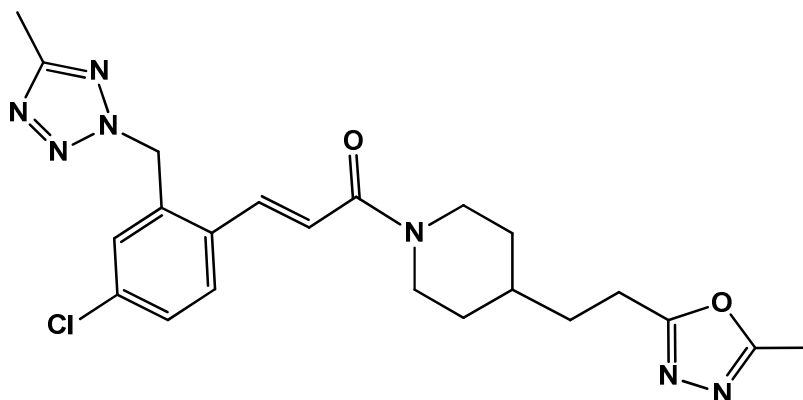
15 crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.18 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 428.5; Método 2minBajopHv03.

20

**Ejemplo 20:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



25 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y 2-metil-5-(2-(piperidin-4-il)-etil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BE) (105 miligramos, 0.538 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.31 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto

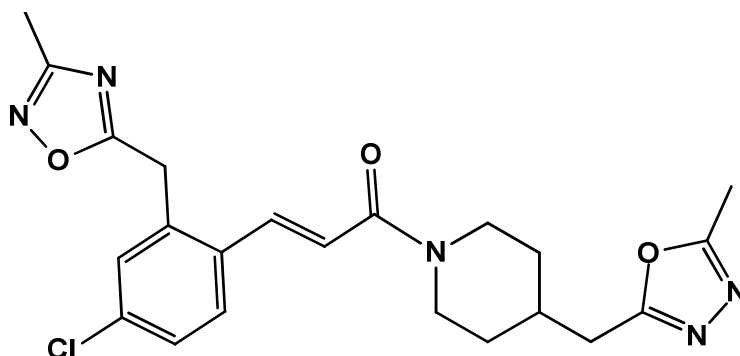
30 crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.16 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 456.5; Método 2minBajopHv03.

35

**Ejemplo 21:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

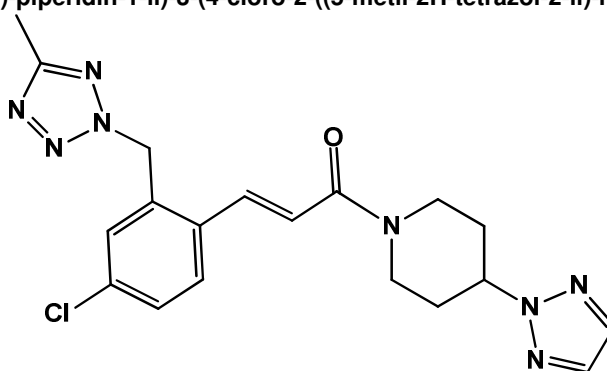


5 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AE) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) (147 miligramos, 0.359 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.313 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.419 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

10 LC-MS Rt = 1.03 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.3; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 22:

**(E)-1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

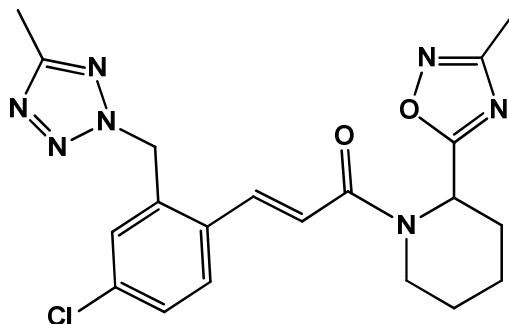


15 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidina (Intermediario CE) (65 miligramos, 0.431 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.31 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

25 LC-MS Rt = 1.23 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 413.5; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 23:

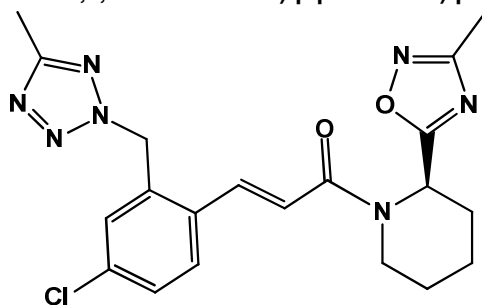
**(rac)(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



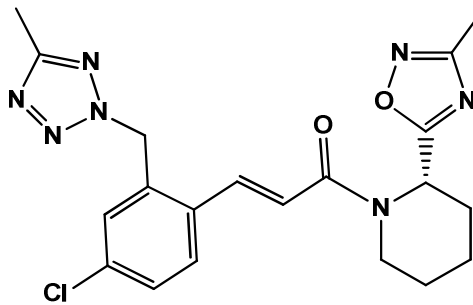
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (250 miligramos, 0.897 milimoles), y 3-metil-5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (165 miligramos, 0.987 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (5 mililitros). Se agregó DIPEA (0.783 mililitros, 4.49 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (1.05 mililitros, 1.79 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (50 mililitros) y agua (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.28 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 428.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 23a:** (*R*)- o (*S*)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona y **ejemplo 23b:** (*R*)- o (*S*)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



Estereoisómero (*R*)



Estereoisómero (*S*)

La (*rac*)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 23) se separó mediante cromatografía SFC quiral (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5micras, metanol al 50 por ciento en CO<sub>2</sub>).

**Ejemplo 23a:** (*R*)- o (*S*)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

Primer pico eluido:

SFC Rt = 4.94 minutos;

LC-MS Rt = 1.28 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 428.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 23b:** (*R*)- o (*S*)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

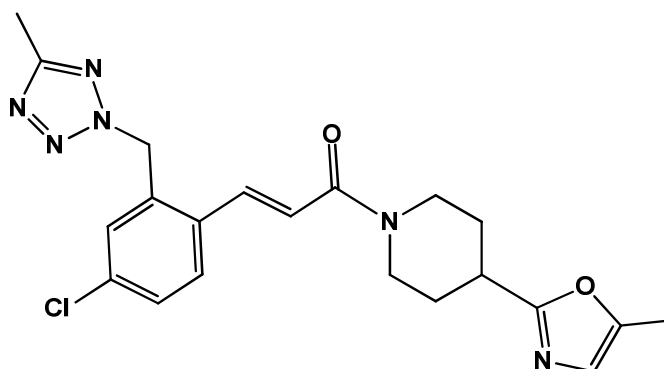
Segundo pico eluido:

SFC Rt = 6.67 minutos.

LC-MS Rt = 1.28 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 428.3; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 24:**

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-oxazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

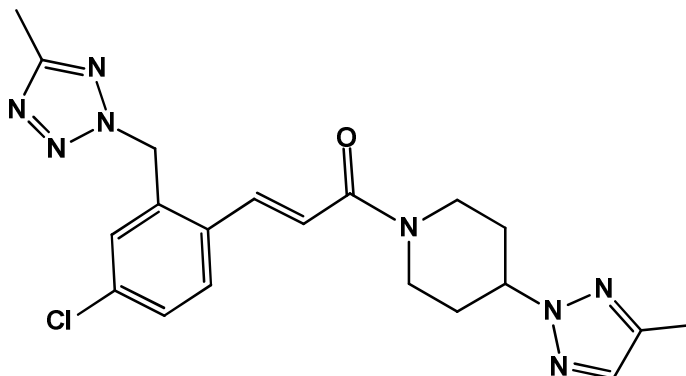


5 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (150 miligramos, 0.538 milimoles), y 5-metil-2-(piperidin-4-il)-oxazol (Intermediario CI) (131 miligramos, 0.646 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (3 mililitros). Se agregó DIPEA (0.47 mililitros, 2.69 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.63 mililitros, 1.08 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.10 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 427.2; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 25:

15 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

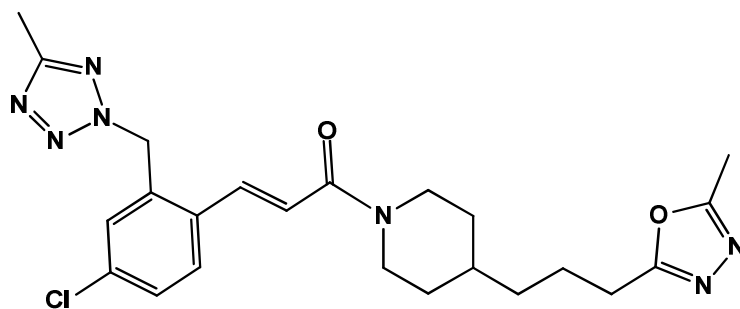


20 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidina (Intermediario CJ) (66 miligramos, 0.395 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.313 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (2 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.23 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 427.4; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 26:

30 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

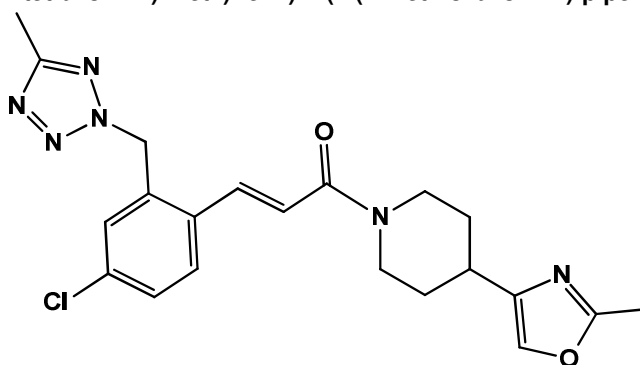


5 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y 2-metil-5-(3-(piperidin-4-il)-propil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BF) (113 miligramos, 0.538 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.31 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

10 LC-MS Rt = 1.25 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 470.6; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 27:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-metil-oxazol-4-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

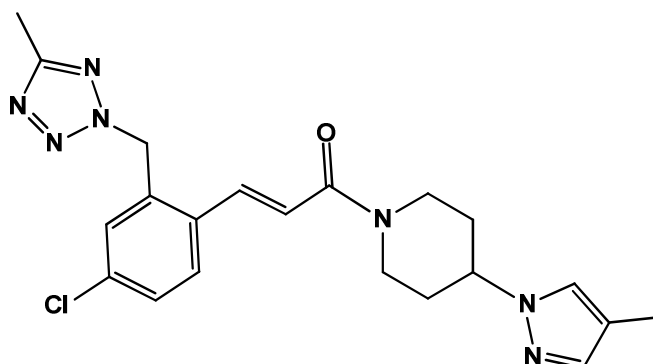


15 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (100 miligramos, 0.359 milimoles), y 2-metil-4-(piperidin-4-il)-oxazol (Intermediario F) (98 miligramos, 0.395 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.31 mililitros, 1.79 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.42 mililitros, 0.718 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

25 LC-MS Rt = 1.19 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 427.4; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 28:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



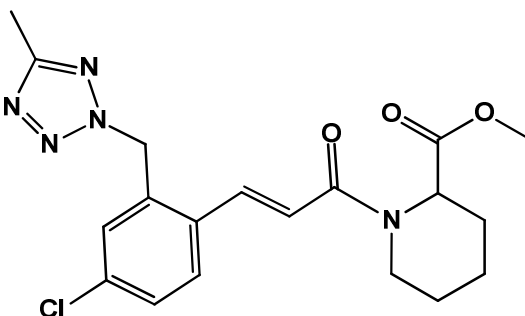
5 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (150 miligramos, 0.538 milimoles), y 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-piperidina (Intermediario CH) (119 miligramos, 0.592 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (3 mililitros). Se agregó DIPEA (0.47 mililitros, 2.69 milimoles), seguida por la adición

10 lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.63 mililitros, 1.08 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.09 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 426.3; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 29

**(E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililo)-piperidin-2-carboxilato de metilo**



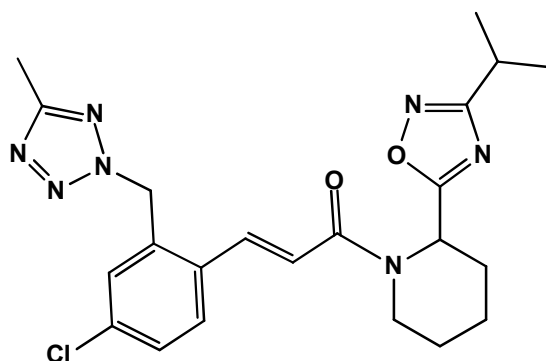
15 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (500 miligramos, 1.79 milimoles), y metil-piperidin-2-carboxilato (283 miligramos, 1.97 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (5 mililitros). Se agregó DIPEA (1.57 mililitros, 8.97 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (2.09 mililitros, 3.59 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y

20 entonces se dividió entre EtOAc (50 mililitros) y agua (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

25 LC-MS Rt = 1.27 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 404.5; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 30:

**(rac)(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

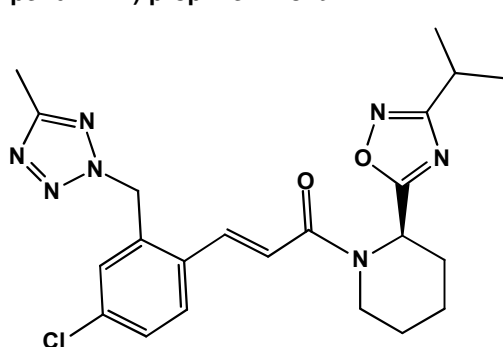


El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (250 miligramos, 0.897 milimoles), y 3-isopropil-5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (193 miligramos, 0.987 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (5 mililitros). Se agregó DIPEA (0.783 mililitros, 4.49 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (1.05 mililitros, 1.79 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (50 mililitros) y agua (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

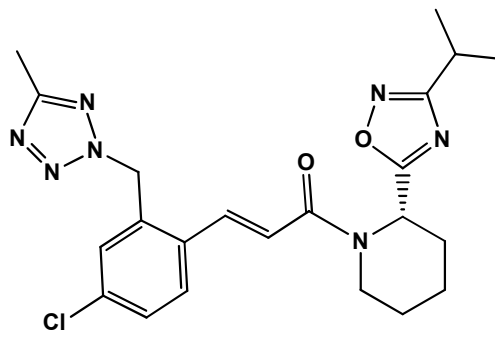
LC-MS Rt = 1.44 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 456.3; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 30a:** (*R* o *S*, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

**Ejemplo 30b:** (*R* o *S*, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



estereoisómero (*R*)



estereoisómero (*S*)

La (*rac*)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona se separó mediante cromatografía SFC quiral (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras, metanol al 50 por ciento en CO<sub>2</sub>).

**Ejemplo 30a:** (*R* o *S*, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona,

Primer pico eluido:

SFC Rt = 4.30 minutos; (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras, metanol al 50 por ciento en CO<sub>2</sub>).

LC-MS Rt = 1.44 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 456.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 30b:** (*R* o *S*, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

Segundo pico eluido:

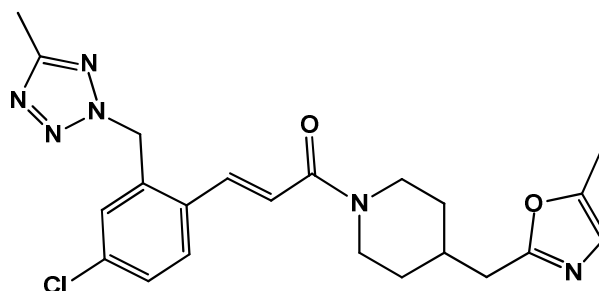
SFC Rt = 5.35 minutos; (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras, metanol al 50 por ciento en CO<sub>2</sub>).

LC-MS Rt = 1.43 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 456.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 31:**

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-oxazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



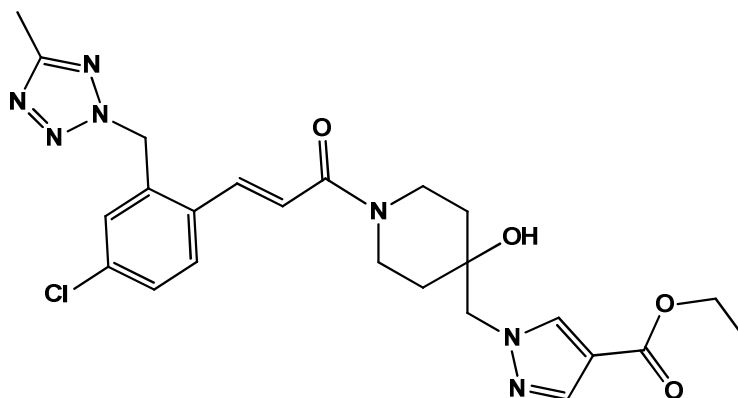


El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (200 miligramos, 0.718 milimoles), y 5-metil-2-(piperidin-4-il-metil)-oxazol (Intermediario CG) (211 mili-gramos, 0.718 milimoles) se colocaron en un matraz con THF (5 mililitros). Se agregó DIPEA (0.627 mililitros, 3.59 milimoles), seguida por HATU (327 miligramos, 0.861 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (50 mililitros) y agua (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.12 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 441.5; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 32:

(E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

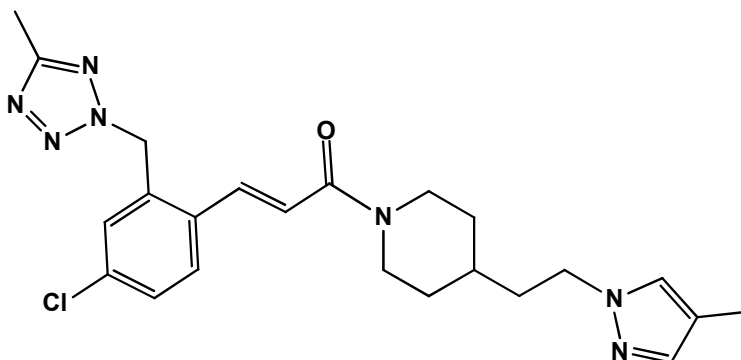


La preparación del compuesto del título se describe en el ejemplo 14, paso 1.

LC-MS Rt = 1.06 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 514.7; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 33:

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (133 miligramos, 0.479 milimoles), y 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-etil)-piperidina (Intermediario CF) (110 miligramos, 0.479 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.42 mililitros, 2.39 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.63 mililitros, 1.08 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

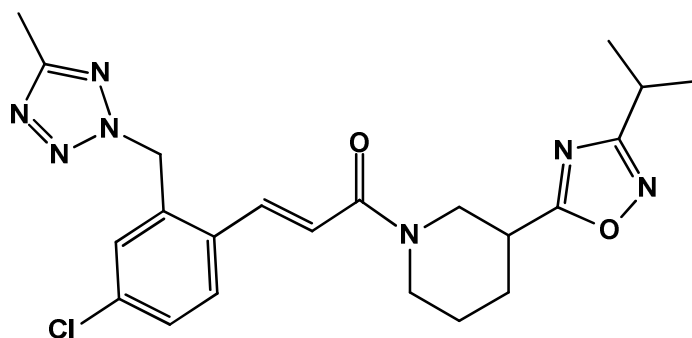
5

LC-MS Rt = 1.29 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 454.3; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 34:**

10

**(rac)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (250 miligramos, 0.897 milimoles), y 3-isopropil-5-(piperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol (193 miligramos, 0.987 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (5 mililitros). Se agregó DIPEA (0.783 mililitros, 4.49 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (1.05 mililitros, 1.79 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (50 mililitros) y agua (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

15

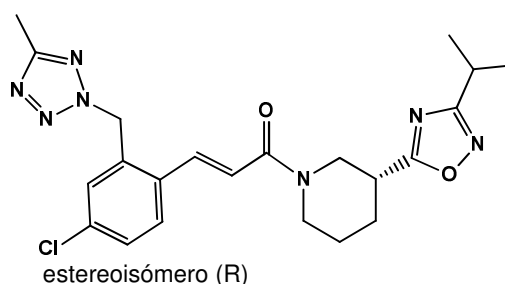
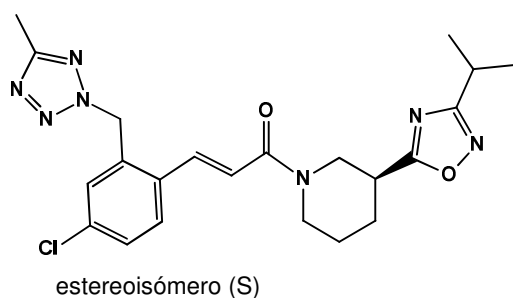
20

LC-MS Rt = 1.35 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 456.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 34a:** (*R* o *S*, *E*)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

25

**Ejemplo 34b:** (*R* o *S*, *E*)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



La (*rac*)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona se separó mediante cromatografía SFC quiral (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras, 45 por ciento de isopropanol en CO<sub>2</sub>).

30

**Ejemplo 34a:** (*R* o *S*, *E*)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona,

Primer pico eluido:

35

SFC Rt = 7.46 minutos; (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras, 45 por ciento de isopropanol en CO<sub>2</sub>).

LC-MS Rt = 1.35 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 456.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 34b:** (*R* o *S*, *E*)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

40

Segundo pico eluido:

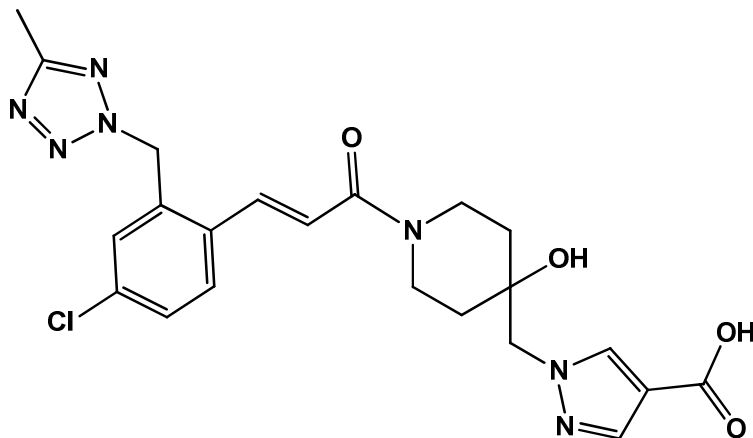
SFC Rt = 9.08 minutos; (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras, 45 por ciento de isopropanol en CO<sub>2</sub>).

LC-MS Rt = 1.43 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 456.5; Método 2minBajopHv03.

5

**Ejemplo 35:**

**Ácido (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

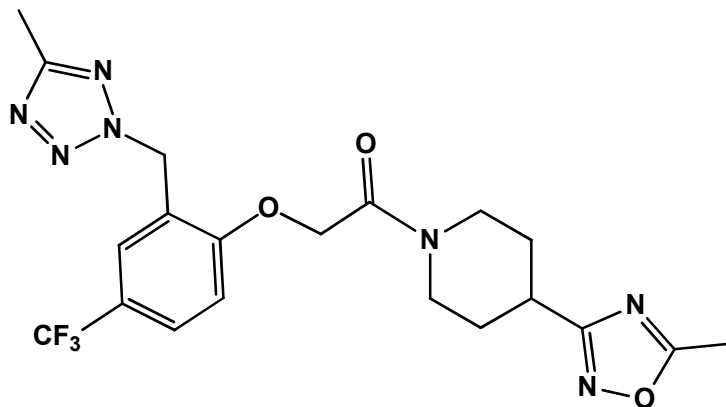


10 La preparación del compuesto del título se describe en el ejemplo 14, paso 2.

LC-MS Rt = 0.92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 486.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 36:**

15 **1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi-etanona**



Paso 1: Ácido 2-hidroxi-5-(trifluoro-metil)-benzoico

20 El ácido 2-metoxi-5-(trifluoro-metil)-benzoico (5.00 gramos, 22.71 milimoles) se colocó en un matraz con yodociclohexano (29.4 mililitros, 227 milimoles), y DMF (25 mililitros). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4 horas, se enfrió y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.70 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.80 (1H, d de d), 7.15 (1H, d).

Paso 2: 2-(hidroxi-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenol

30 El ácido 2-hidroxi-5-(trifluoro-metil)-benzoico (6.50 gramos, 31.5 milimoles) se colocó en un matraz con THF (50 mililitros), y se enfrió sobre hielo. Se agregó el complejo de tetrahidrofurano de borano (47.3 mililitros, 47.3 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente con HCl 1M (50 mililitros), y se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (1H, s), 7.50 (1H, d de d), 7.32 (1H, d), 7.00 (1H, d), 4.98 (2H, s), 2.23 (1H, s a).

**Paso 3:** 2-(2-(hidroxi-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acetato de terbutilo

El 2-(hidroxi-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenol (4.70 gramos, 24.46 milimoles) se colocó en un matraz con MeCN seco (100 mililitros). Se agregó 2-bromo-acetato de terbutilo (5.25 gramos, 26.9 milimoles), seguido por carbonato de potasio (16.9 gramos, 122 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se filtró, se lavó con MeCN y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, d de d), 7.01 (1H, d), 5.30 (1H, t), 4.81 (2H, s), 4.60 (2H, d), 1.41 (9H, s).

**Paso 4:** 2-(2-(bromo-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acetato de terbutilo

El 2-(2-(hidroxi-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acetato de terbutilo (1.00 gramos, 3.27 milimoles) se colocó en un matraz con MeCN seco (25 mililitros). Se agregó trifenil-fosfina (1.28 gramos, 4.90 milimoles), seguida por hexabromo-acetona (0.868 gramos, 1.63 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora. El solvente se removió al vacío, y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 40 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87 (1H, d), 7.69 (1H, d de d), 7.11 (1H, d), 4.91 (2H, s), 4.72 (2H, s), 1.43 (9H, s).

**Paso 5:** 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acetato de terbutilo

El 2-(2-(bromo-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acetato de terbutilo (1.20 gramos, 3.25 milimoles) se colocó en un matraz con DMF seca (10 mililitros). Se agregó 5-metil-2H-tetrazol (0.41 gramos, 4.88 milimoles), seguido por carbonato de potasio (0.90 gramos, 6.50 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (100 mililitros) y agua (100 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título y un subproducto de 2-(2-((5-metil-1H-tetrazol-1-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acetato de terbutilo.

LC-MS Rt = 1.42 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 373.6; Método 2minBajopHv03.

**Paso 6:** Ácido 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acético

El 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acetato de terbutilo (260 miligramos, 0.70 milimoles) se colocó en un matraz con DCM seco (2 mililitros). Se agregó TFA (0.54 mililitros, 6.98 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (50 mililitros) y agua (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.10 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 317.2; Método 2minBajopHv03.

**Paso 7:** 1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-etanona

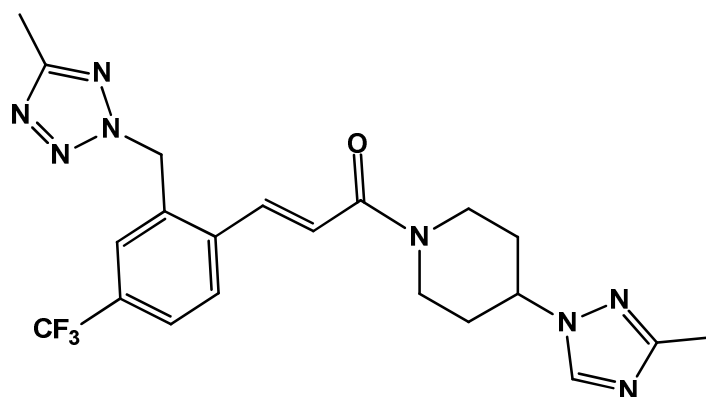
El ácido 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acético (50 miligramos, 0.158 milimoles), y 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario E) (35.4 miligramos, 0.174 milimoles) se colocaron en un matraz con EtOAc seco (1 mililitro). Se agregó DIPEA (0.138 mililitros, 0.79 milimoles) a la suspensión, seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en EtOAc) (0.185 mililitros, 0.316 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.21 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 466.3; Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.75 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.19 (1H, d), 5.91 (2H, s), 5.07 (2H, m), 4.21 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.50 (1H, m).

**Ejemplo 37:**

**(E)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



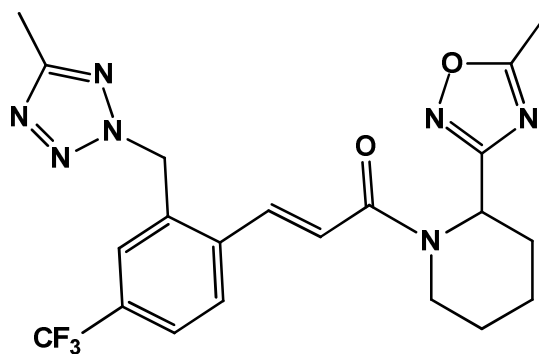
El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB) (180 miligramos, 0.576 milimoles), y 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidina (Intermediario CA) (101 miligramos, 0.605 milimoles) se colocaron en un matraz con EtOAc seco (4 mililitros). Se agregó DIPEA (0.503 mililitros, 2.88 milimoles) a la suspensión, seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en EtOAc) (0.673 mililitros, 1.15 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.10 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 461.0; Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.90-7.73 (3H, m), 7.31 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.51 (2H, m), 4.30 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.09(2H, m), 1.70 (2H, m).

#### Ejemplo 38:

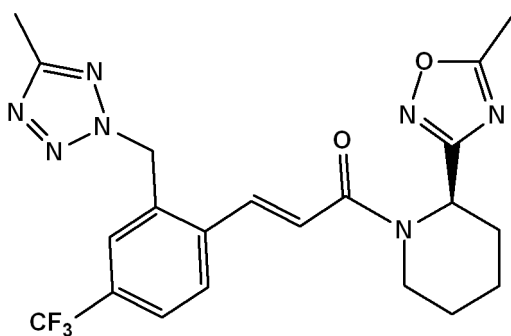
**(rac)-(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



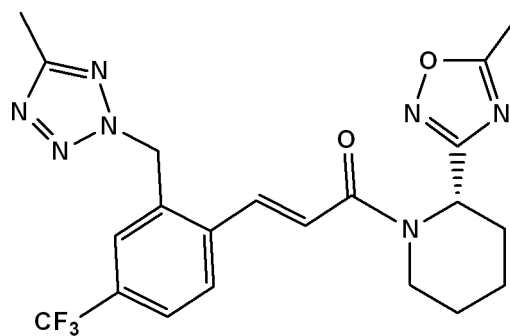
El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 36, paso 7 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB), y clorhidrato de 5-metil-3-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

**Ejemplo 38a: (R o S, E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona y**

**Ejemplo 38b: (R o S, E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



Estereoisómero (R)



Estereoisómero (S)

La (*rac*)-(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona se separó mediante cromatografía SFC quiral (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras, 45 por ciento de isopropanol en CO<sub>2</sub>).

5 **Ejemplo 38a:** (R o S, E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

Primer pico eluido:

SFC Rt = 3.61 minutos.

10 LC-MS Rt = 1.34 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 462.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 38b:** (R o S, E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

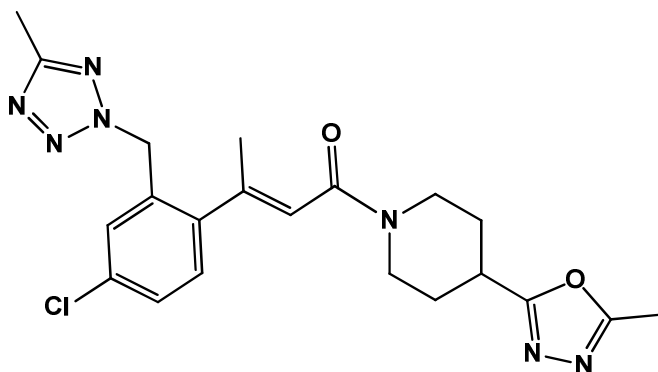
Segundo pico eluido:

15 SFC Rt = 6.34 minutos; (CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras, 45 por ciento de isopropanol en CO<sub>2</sub>).

LC-MS Rt = 1.32 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 462.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 39:**

20 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-but-2-en-1-ona**



Paso 1: 4-cloro-N-metoxi-N-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzamida

25 El ácido 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzoico (Intermediario AG, paso 4) (1.50 gramos, 5.94 milimoles) se colocó en un matraz con THF (30 mililitros). Entonces se agregaron HATU (2.48 gramos, 6.53 milimoles), y clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0.724 gramos, 7.42 milimoles), seguidos por la adición lenta de trietil-amina (5.18 mililitros, 29.7 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y NaOH 1M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

30 LC-MS Rt = 1.04 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 296.1; Método 2minBajopHv03.

Paso 2: 1-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-etanona

35 La 4-cloro-N-metoxi-N-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzamida (1.70 gramos, 5.75 milimoles) se colocó en un matraz con THF (25 mililitros), y se enfrió hasta -78°C. Entonces se agregó bromuro de metil-magnesio (3M en éter) (3.83 mililitros, 11.50 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, y entonces se dejó regresar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se dividió entre éter (200 mililitros), y HCl 1M (100 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100

por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

**Paso 3:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-but-2-enoato de etilo,

El NaH (al 60 por ciento en aceite) (299 miligramos, 7.48 milimoles) se suspendió en THF seco (15 mililitros), y se enfrió sobre un baño de hielo. Se agregó fosfonoacetato de trietilo (1.80 mililitros, 8.98 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó lentamente una solución de 1-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-etanona (750 miligramos, 2.99 milimoles) en THF (5 mililitros) y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 10 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.40 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 321.5; Método 2minBajopHv03.

**Paso 4:** Ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-but-2-enoico

El (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-but-2-enoato de etilo (250 miligramos, 0.78 milimoles) se colocó en un matraz con EtOH (4 mililitros). Se agregó NaOH 2M (1.95 mililitros, 3.90 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El EtOH se removió al vacío, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M (3 mililitros), y se dividió entre DCM (10 mililitros) y agua (10 mililitros). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.14 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 293.5; Método 2minBajopHv03.

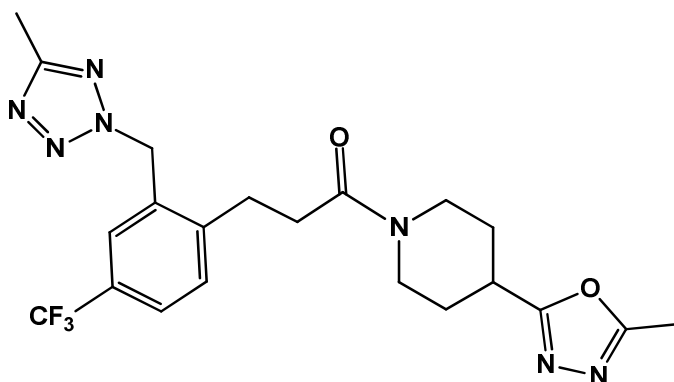
**Paso 5:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-but-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 36, paso 7 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-but-2-enoico y 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG).

LC-MS Rt = 1.13 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 444.1; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 40:**

**1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propan-1-ona**

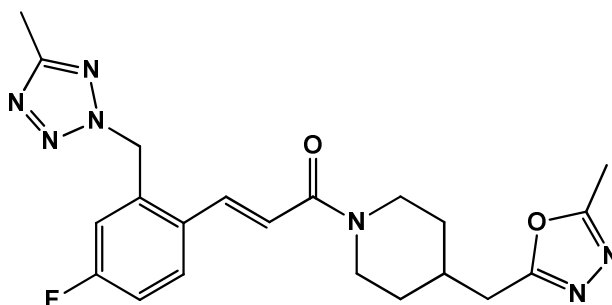


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 36, paso 7 de ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propanoico (Intermediario AF), y 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG).

LC-MS Rt = 1.16 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 464.6; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 41:**

**(E)-3-(4-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



**Paso 1:** 2-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol

El 2-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario A, paso 1 a partir de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-fluoro-benceno, y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

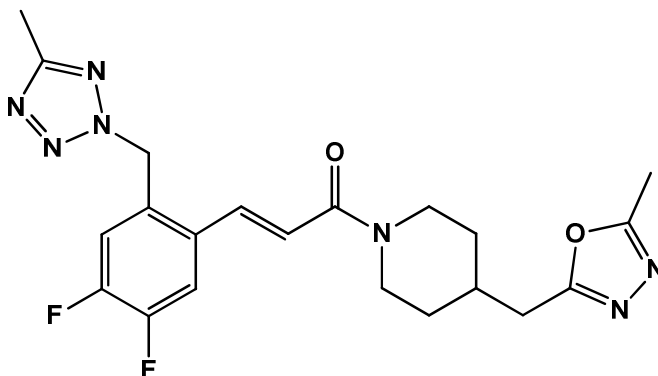
**Paso 2:** (E)-3-(4-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

El 2-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol (104 mili-gramos, 0.383 milimoles), diacetato de paladio (7.16 miligramos, 0.032 milimoles), y tri-*o*-tolil-fosfina (9.70 miligramos, 0.032 milimoles) se colocaron en un matraz. Se agregó 1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (Intermediario G) (75 miligramos, 0.319 milimoles) disuelta en DMF desgasificada seca (2 mililitros), seguida por trietil-amina (0.133 mililitros, 0.956 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 0.95 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 426.3; Método 2minBajopHv03.

#### **Ejemplo 42:**

**(E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



**Paso 1:** 1-bromo-2-(bromo-metil)-4,5-difluoro-benceno

El 1-bromo-2-(bromo-metil)-4,5-difluoro-benceno se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario AC, paso 1 a partir de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4,5-difluoro-benceno. La mezcla de reacción se filtró para remover el producto secundario de succinimida, el solvente se removió al vacío, y el producto se utilizó crudo en el siguiente paso.

**Paso 2:** 2-(2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol

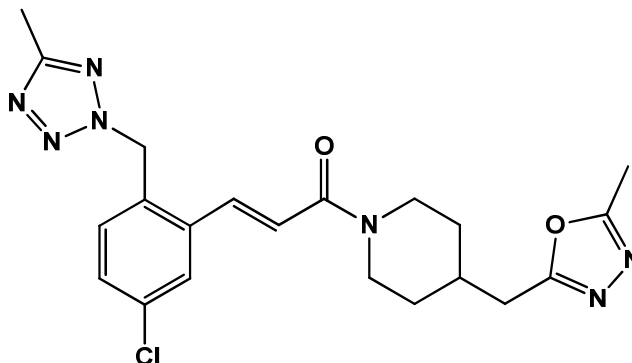
2-(2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario A, paso 1 a partir de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4,5-difluoro-benceno, y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

**Paso 3:** (E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 41, paso 2 a partir de 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G), y 2-(2-bromo-4,5-difluoro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol.

LC-MS Rt = 0.98 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 444.3; Método 2minBajopHv03.



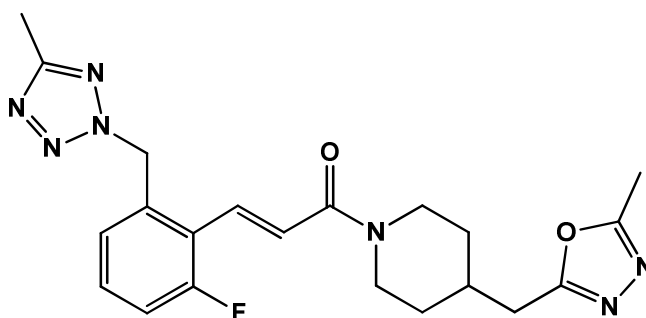
**Ejemplo 43:****(E)-3-(5-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

5 Paso 1: 2-bromo-1-(bromo-metil)-4-cloro-benceno  
El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario AC, paso 1 a partir de 2-bromo-4-cloro-1-metil-benceno.

10 Paso 2: 2-(2-bromo-4-cloro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol  
El 2-(2-bromo-4-cloro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario A, paso 1 a partir de 2-bromo-1-(bromo-metil)-4-cloro-benceno, y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

15 Paso 3: (E)-3-(5-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona  
El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 41, paso 2 a partir de 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G), y 2-(2-bromo-4-cloro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol.

20 LC-MS Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 44:****(E)-3-(2-fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

30 Paso 1: 2-bromo-1-(bromo-metil)-3-fluoro-benceno  
El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario AC, paso 1 a partir de 2-bromo-1-fluoro-3-metil-benceno.

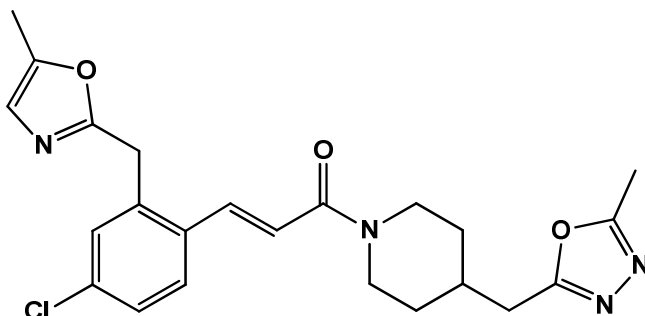
35 Paso 2: 2-(2-bromo-3-fluoro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol  
El 2-(2-bromo-3-fluoro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario A, paso 1 a partir de 2-bromo-1-(bromo-metil)-3-fluoro-benceno, y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

Paso 3: (E)-3-(2-fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 41, paso 2 a partir de 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G), y 2-(2-bromo-3-fluoro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol.

LC-MS Rt = 0.94 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 426.3; Método 2minBajopHv03.

5 **Ejemplo 45:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-oxazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



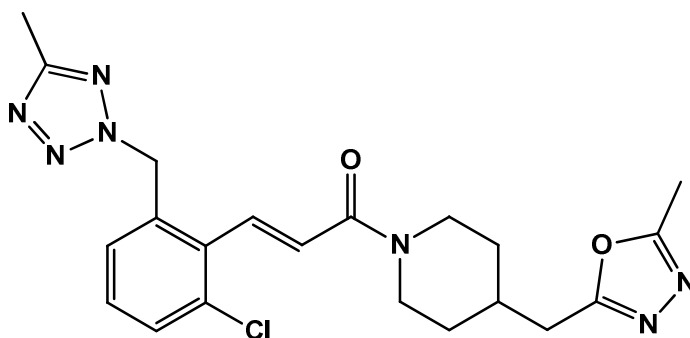
10 **Paso 1:** 2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-N-(prop-2-in-1-il)-acetamida  
A una solución agitada de ácido 2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-acético (23 gramos, 92 milimoles) en acetato de etilo (160 mililitros), bajo nitrógeno, se le agregó DIPEA (40.3 mililitros, 230 milimoles). La solución se enfrió hasta 5°C (baño de hielo), y se le agregó prop-2-in-1-amina (7.09 mililitros, 111 mili-moles). A esta suspensión agitada se le agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en EtOAc) (81 mililitros, 138 milimoles), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C  
15 durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces se desactivó mediante la adición de agua, lo cual dio como resultado un precipitado blanco espeso. Éste se filtró al vacío, lavando con agua, seguida por NaHCO<sub>3</sub> saturado. El precipitado se suspendió en dietil-éter (300 mililitros), se filtró al vacío, se lavó con iso-hexano y entonces se secó en un horno al vacío a 40°C, proporcionando el compuesto del título.

20 **Paso 2:** 2-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-oxazol  
La 2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-N-(prop-2-in-1-il)-acetamida (22 gramos, 77 milimoles) se disolvió en dioxano (256 mililitros). Se agregó ácido triflico (6.82 mililitros, 77 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y entonces se neutralizó con NaOH 2M. Se removió el 50 por ciento del dioxano al vacío y la emulsión acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua  
25 (2 veces) y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 10 por ciento en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

30 **Paso 3:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-oxazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona  
El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 41, paso 2, a partir de 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G), y 2-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-oxazol.

LC-MS Rt = 1.18 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 441.2; Método 2minBajopHv03.

35 **Ejemplo 46:**  
**(E)-3-(2-cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



40 **Paso 1:** 2-bromo-1-(bromo-metil)-3-cloro-benceno

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario AC, paso 1, a partir de 2-bromo-1-cloro-3-metil-benceno.

**Paso 2:** 2-(2-bromo-3-cloro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol

5 El 2-(2-bromo-3-cloro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario A, paso 1, a partir de 2-bromo-1-(bromo-metil)-3-cloro-benceno, y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

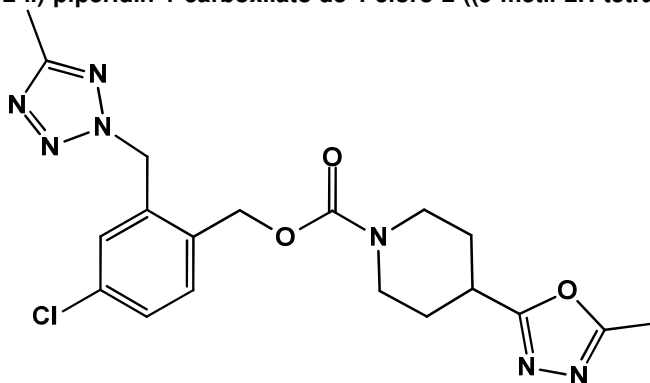
10 **Paso 3:** (E)-3-(2-cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 41, paso 2, a partir de 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G), y 2-(2-bromo-3-cloro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol.

15 LC-MS Rt = 0.98 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.3 Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 47:**

**4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-bencilo**

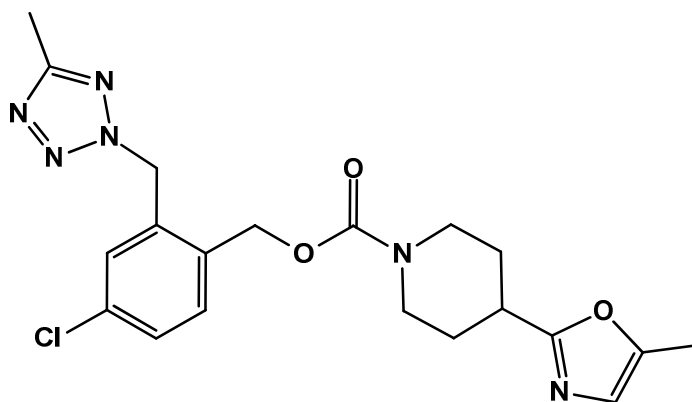


20 Se agregó 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (77 miligramos, 0.463 milimoles) a una solución de 1H-imidazol-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-bencilo (Intermediario AG) (140 miligramos, 0.421 milimoles) en DMF (2 mililitros). Se agregó DIPEA (0.147 mililitros, 0.841 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.15 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 432.2; Método 2minBajopHv03.

30 **Ejemplo 48:**

**4-(5-metil-oxazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-bencilo**

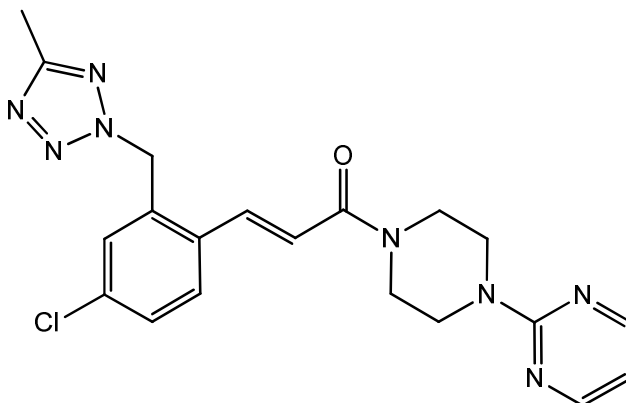


35 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 47, a partir de 5-metil-2-(piperidin-4-il)-oxazol (Intermediario CI), y 1H-imidazol-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-bencilo (Intermediario AG).

LC-MS Rt = 1.29 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 431.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.1:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



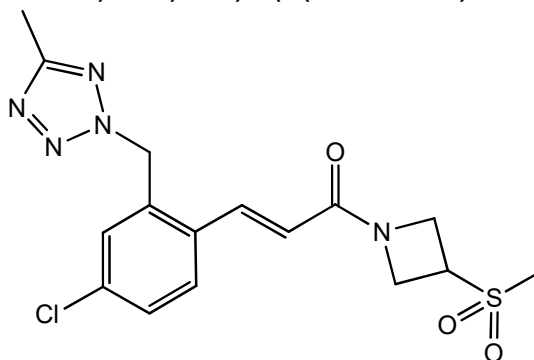
5 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (27.9 miligramos, 0.100 milimoles) se disolvió en DMF (1 mililitro). Esta solución se le agregó a HATU (46 miligramos, 0.120 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó trietil-amina (1 mililitro) en DMF (1 mililitro) a un frasco que contenía 2-(piperazin-1-il)-pirimidina (16.4 miligramos, 0.100 milimoles). Se agregó el ácido  
10 activado al frasco que contenía la amina, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La muestra cruda se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt = 1.23 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 425.2; Método 2minBajopHv03.

15 Los ejemplos 49.2 a 49.20 y los ejemplos 49.22 a 49.30 se prepararon mediante un método similar a aquél del ejemplo 49.1 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y la amina comercialmente disponible.

**Ejemplo 49.2:**

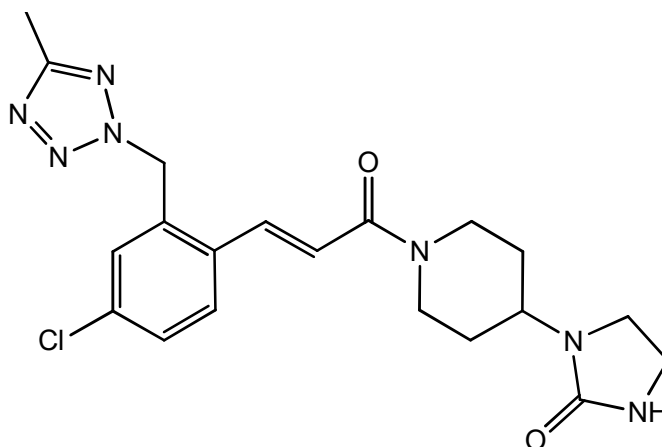
20 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(metil-sulfonyl)-azetidín-1-il)-prop-2-en-1-ona**



LC-MS Rt = 1.21 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 396.1; Método 2minBajopHv03.

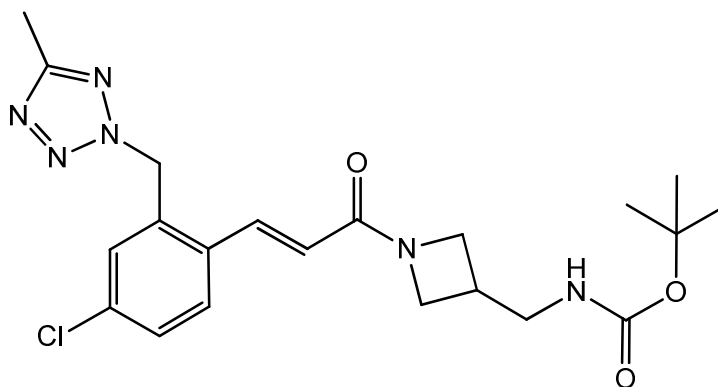
**Ejemplo 49.3:**

25 **(E)-1-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidín-4-il)-imidazolidín-2-ona**



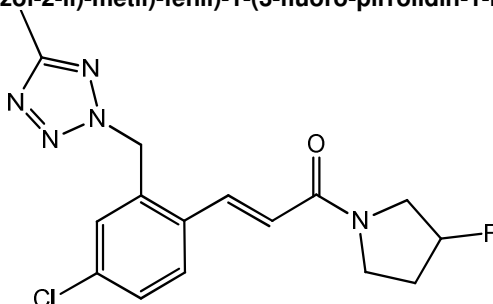
LC-MS Rt = 1.22 minutos;  $[M+H]^+$  430.2; Método 2minBajopHv03.

- 5 **Ejemplo 49.4:**  
**(E)-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-azetidín-3-il)-metil)-carbamato de terbutilo**



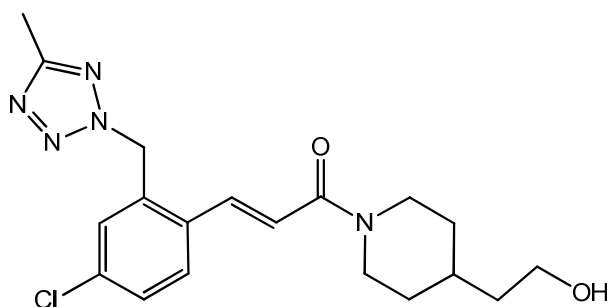
LC-MS Rt = 1.12 minutos;  $[M+H]^+$  391.4 (la pérdida del grupo terbutilo en MS); Método 2minBajopHv03.

- 10 **Ejemplo 49.5:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



LC-MS Rt = 1.01 minutos;  $[M+H]^+$  350.1; Método 2minBajopHv03.

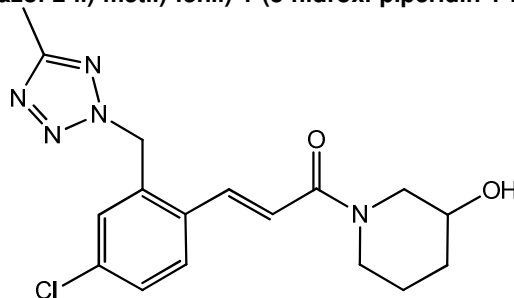
- 15 **Ejemplo 49.6:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



LC-MS Rt = 1.20 minutos;  $[M+H]^+$  390.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.7:**

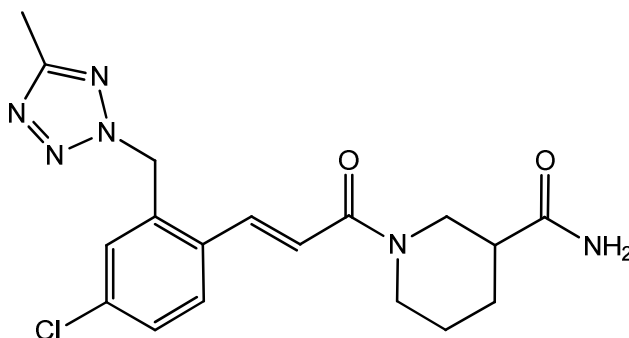
5 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



LC-MS Rt = 1.17 minutos;  $[M+H]^+$  362.1; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.8:**

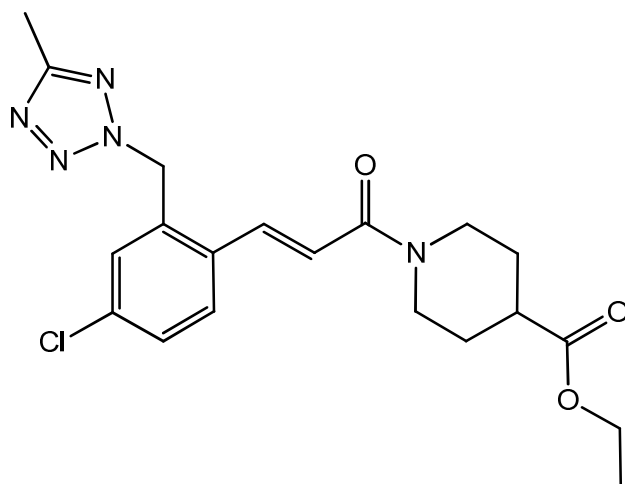
10 **(E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-3-carboxamida**



LC-MS Rt = 1.14 minutos;  $[M+H]^+$  389.1; Método 2minBajopHv03.

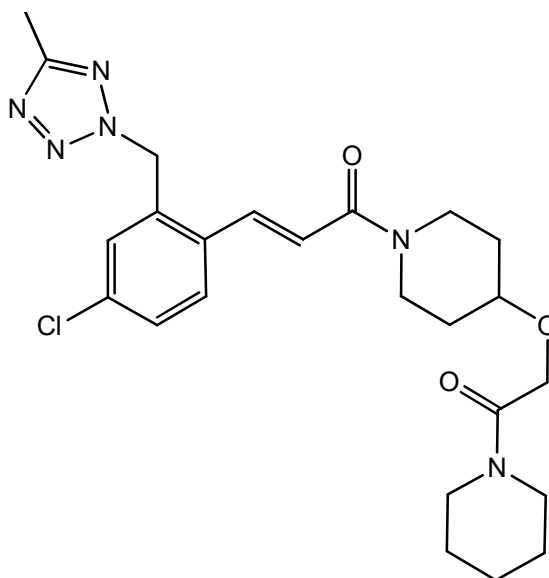
**Ejemplo 49.9:**

15 **(E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxilato de etilo**



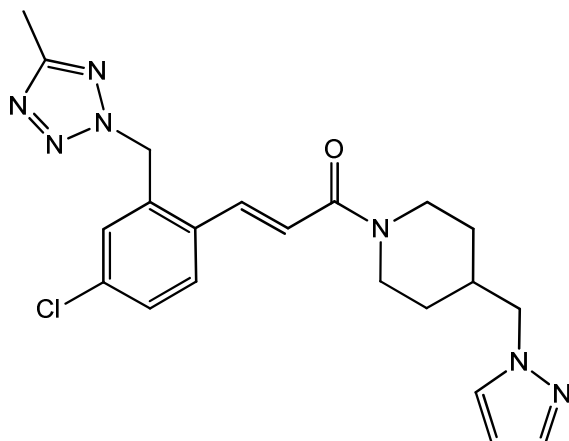
LC-MS Rt = 1.31 minutos;  $[M+H]^+$  418.2; Método 2minBajopHv03.

- 5 **Ejemplo 49.10:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etoxi)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



LC-MS Rt = 1.09 minutos;  $[M+H]^+$  487.3; Método 2minBajopHv03.

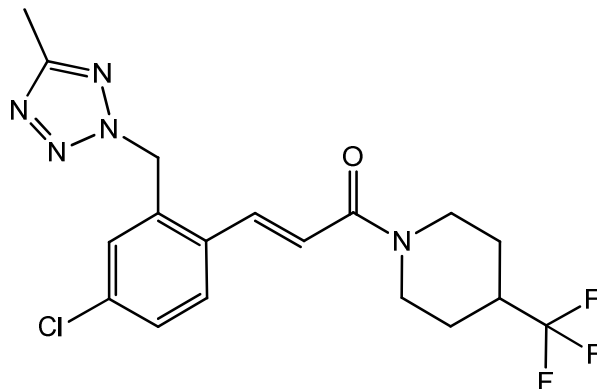
- 10 **Ejemplo 49.11:**  
**(E)-1-(4-((1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



LC-MS Rt = 1.06 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 426.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.12:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(trifluoro-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

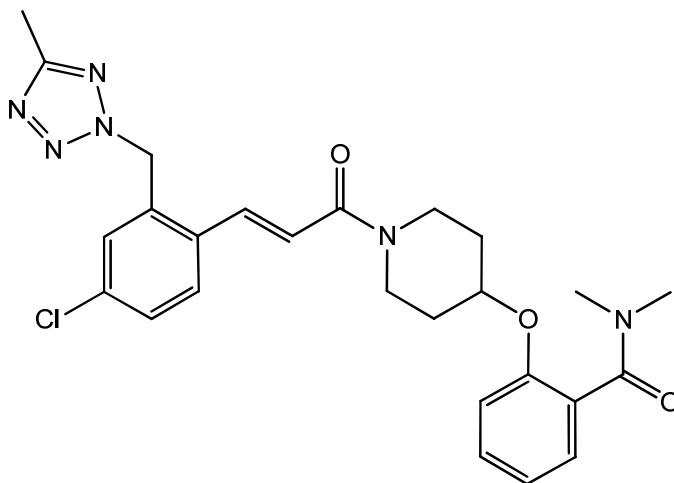


5

LC-MS Rt = 1.19 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 414.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.13:**

**(E)-2-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloi)-piperidin-4-il)-oxi)-N,N-dimetil-benzamida**

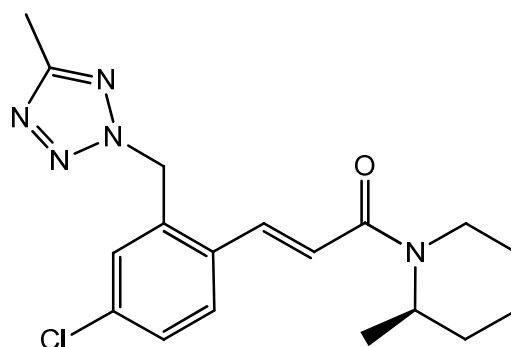


10

LC-MS Rt = 1.11 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 509.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.14:**

**(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



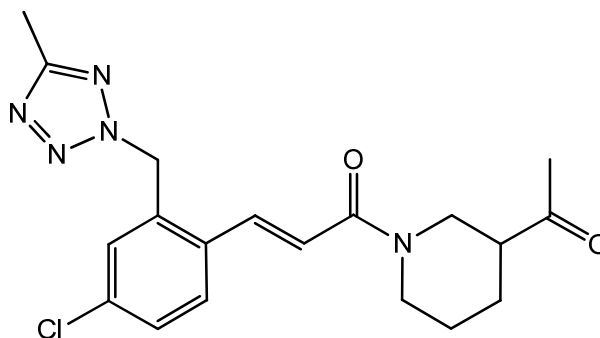
LC-MS Rt = 1.18 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 360.5; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.15:**

**(E)-1-(3-acetil-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

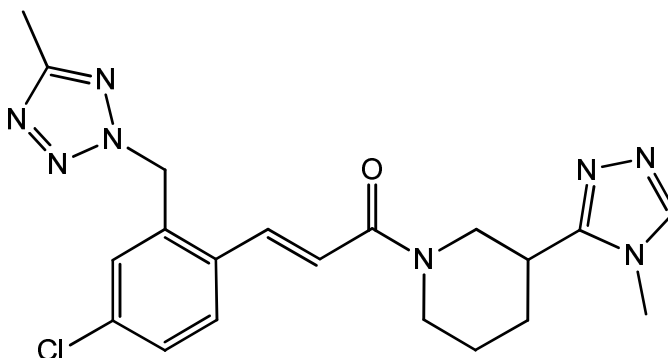
20





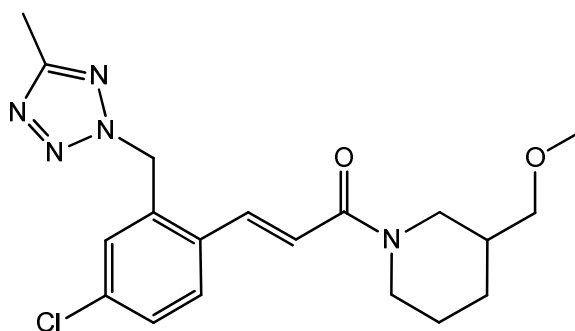
LC-MS Rt = 1.04 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 388.2; Método 2minBajopHv03.

- 5 **Ejemplo 49.16:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



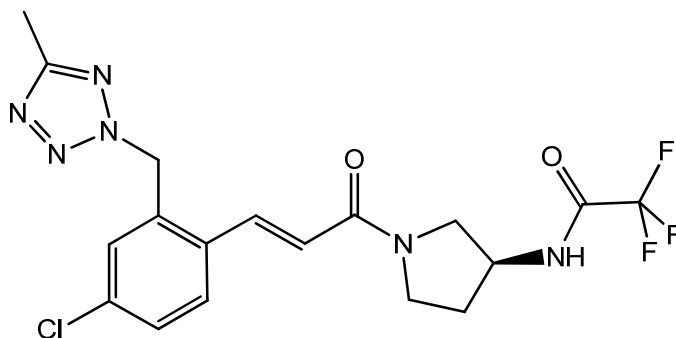
LC-MS Rt = 0.85 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 427.2 Método 2minBajopHv03.

- 10 **Ejemplo 49.17:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



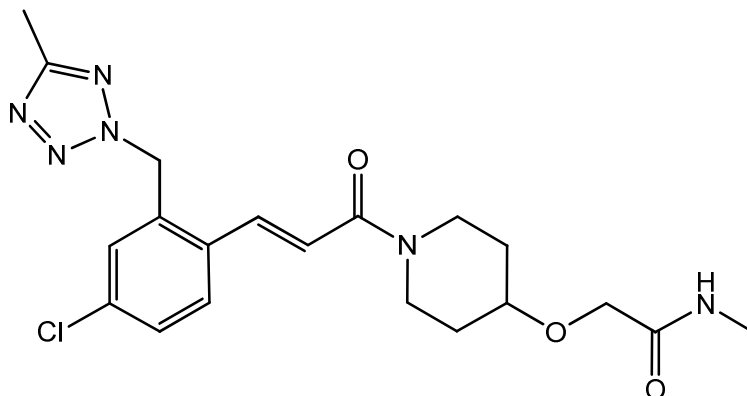
LC-MS Rt = 1.11 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 390.2; Método 2minBajopHv03.

- 15 **Ejemplo 49.18:**  
**(S,E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida**



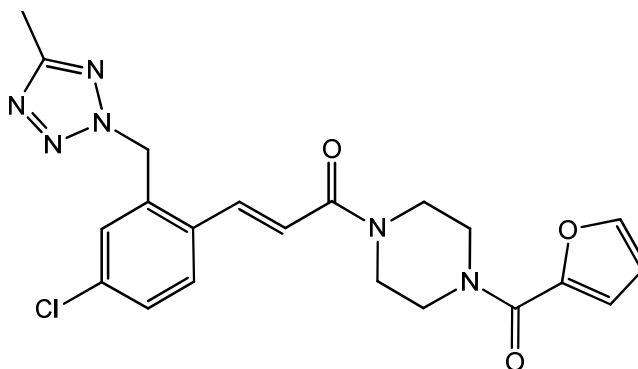
LC-MS Rt = 1.05 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 443.2; Método 2minBajopHv03.

- 5 **Ejemplo 49.19:**  
**(E)-2-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-piperidin-4-il)-oxi)-N-metil-acetamida**



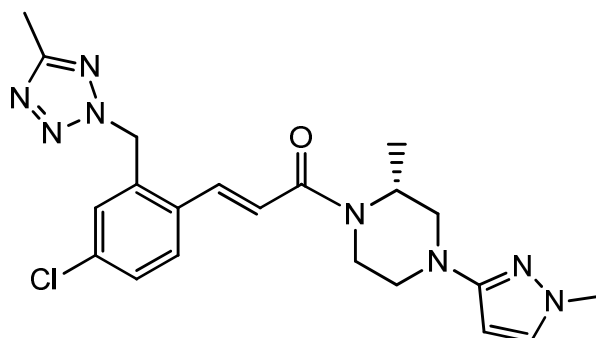
LC-MS Rt = 0.96 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 433.2; Método 2minBajopHv03.

- 10 **Ejemplo 49.20:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



- 15 LC-MS Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 441.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.21:**  
**(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

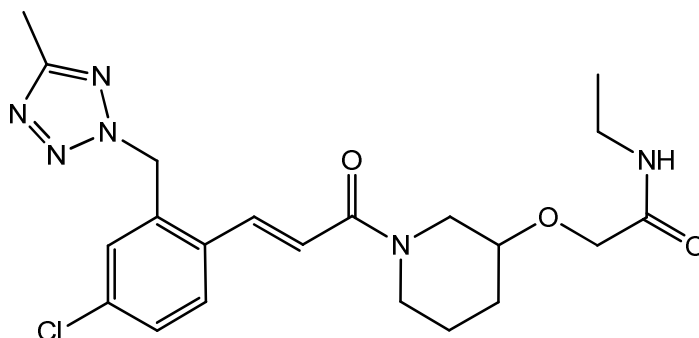


5 El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario A) (49.5 miligramos, 0.178 milimoles), y DIPEA (0.155 mililitros, 0.888 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF (3 mililitros). Se agregó HATU (81 miligramos, 0.213 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces se agregó (R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazina (Intermediario H) (32 miligramos, 0.178 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se dividió entre EtOAc (30 mililitros) y agua (30 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

10 LC-MS Rt = 1.17 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 441.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.22:**

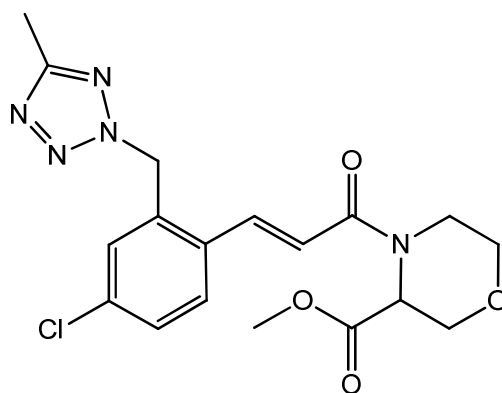
**(E)-2-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-piperidin-3-il)-oxi)-N-etil-acetamida**



15 LC-MS Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 447.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.23:**

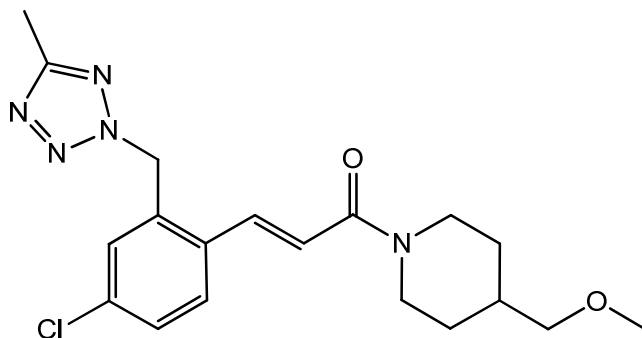
**(E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-morfolin-3-carboxilato de metilo**



20 LC-MS Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 406.1; Método 2minBajopHv03.

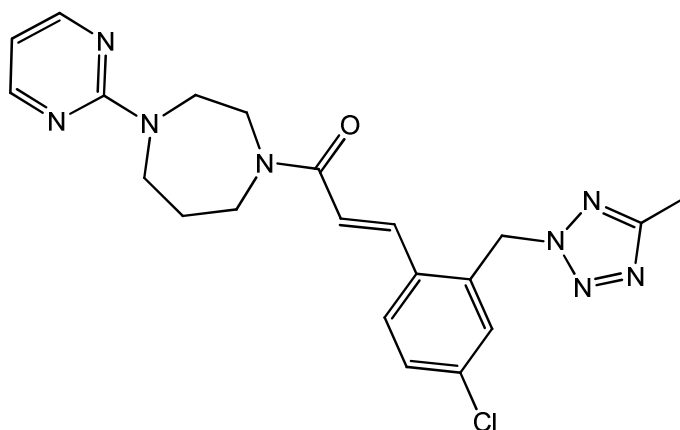
**Ejemplo 49.24:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



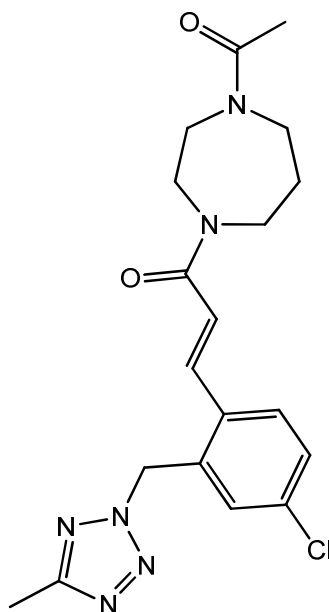
LC-MS Rt = 1.11 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 390.5; Método 2minBajopHv03.

- 5 **Ejemplo 49.25:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-prop-2-en-1-ona**



LC-MS Rt = 0.95 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 439.2; Método 2minBajopHv03.

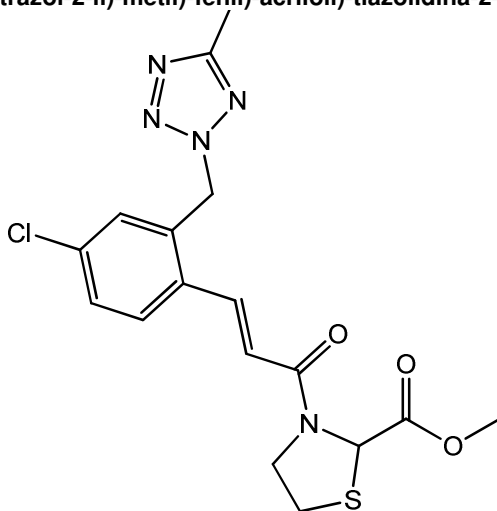
- 10 **Ejemplo 49.26:**  
**(E)-1-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



LC-MS Rt = 0.94 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 403.2; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.27:**

**(E)-3-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-tiazolidina-2-carboxilato de metilo**

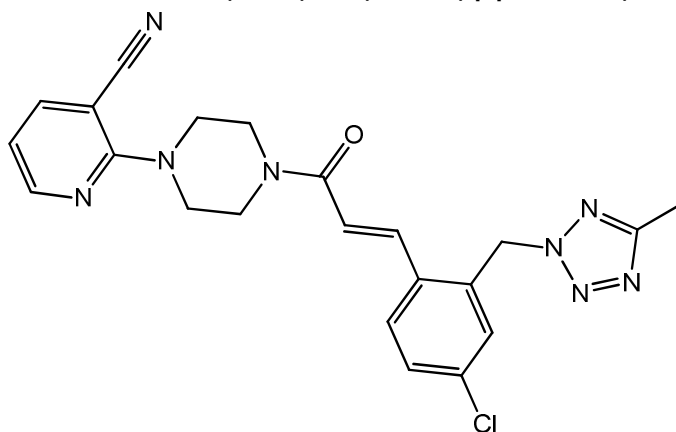


5

LC-MS Rt = 1.09 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 408.1; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.28:**

**(E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo,**



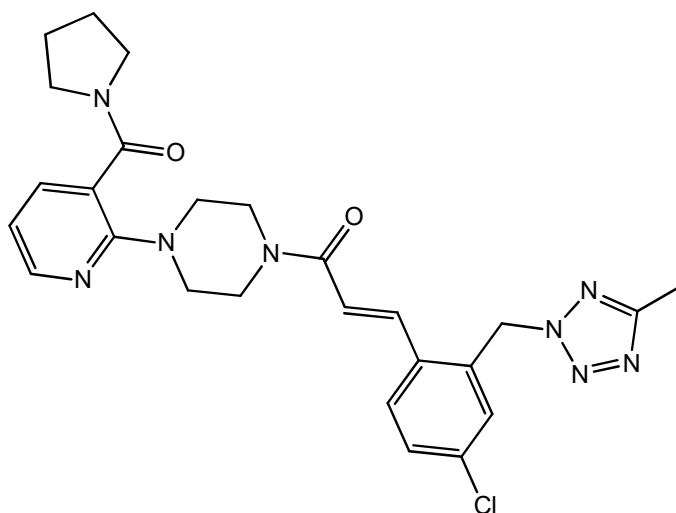
10

LC-MS Rt = 1.14 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 449.1; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 49.29:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(3-(pirrolidin-1-carbonil)-piridin-2-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

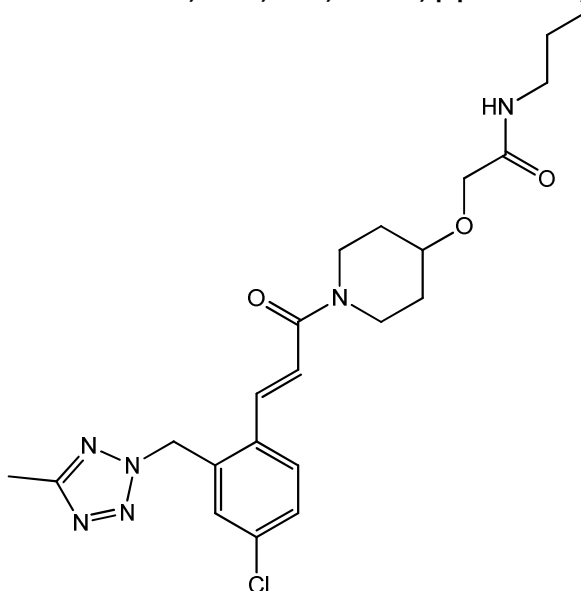
15



LC-MS Rt = 0.92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 521.3; Método 2minBajopHv03.

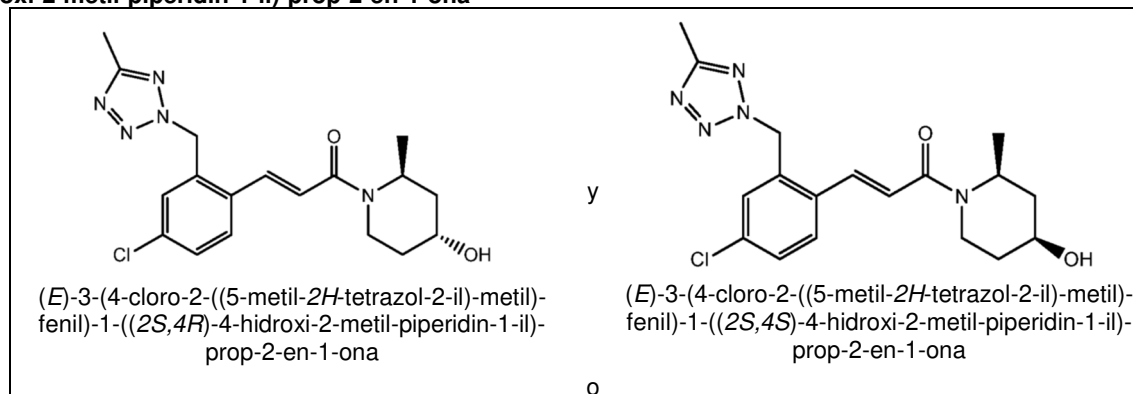
**Ejemplo 49.30:**

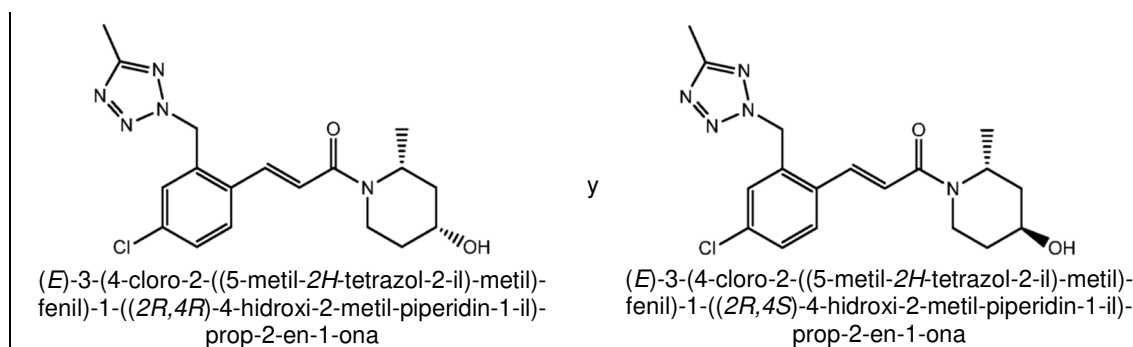
5 **(E)-2-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-piperidin-4-il)-oxi)-N-propil-acetamida**



LC-MS Rt = 1.07 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 461.3; Método 2minBajopHv03.

10 **Ejemplo 50a: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2S, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona y ejemplo 50b: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2R, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**





**Paso 1:** ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-2-metil-piperidin-4-ona, ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-2-metil-piperidin-4-ona

La *rac*-(E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-2-metil-piperidin-4-ona se preparó de una manera análoga al ejemplo 49.21 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y 2-metil-piperidin-4-ona. El racemato se separó mediante cromatografía SFC quiral (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras, metanol al 40 por ciento en CO<sub>2</sub>), para proporcionar los enantiómeros individuales:  
**Primer pico eluido:** ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-2-metil-piperidin-4-ona: SFC Rt = 4.29 minutos; (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras, metanol al 40 por ciento en CO<sub>2</sub>).

LC-MS Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 374.2; Método 2minBajopHv03.

**Segundo pico eluido:** ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-2-metil-piperidin-4-ona: SFC Rt = 5.62 minutos; (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras, metanol al 40 por ciento en CO<sub>2</sub>).

LC-MS Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 374.1; Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2S, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona y ejemplo 50b: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2R, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

La ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-2-metil-piperidin-4-ona (segundo pico eluido a partir del paso 1) (199 miligramos, 0.532 milimoles) se colocó en un matraz con metanol (10 mililitros), y la mezcla de reacción se enfrió sobre un baño de hielo. Se agregó borohidruro de sodio (40.3 miligramos, 1.065 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío, y el residuo resultante se dividió entre EtOAc (40 mililitros), y una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. La mezcla diaestereomérica se separó mediante cromatografía SFC quiral (CHIRALPAK ID 250 x 10 milímetros, 5 micras, isopropanol al 30 por ciento en CO<sub>2</sub>), para proporcionar los siguientes diaestereómeros de los compuestos del título.

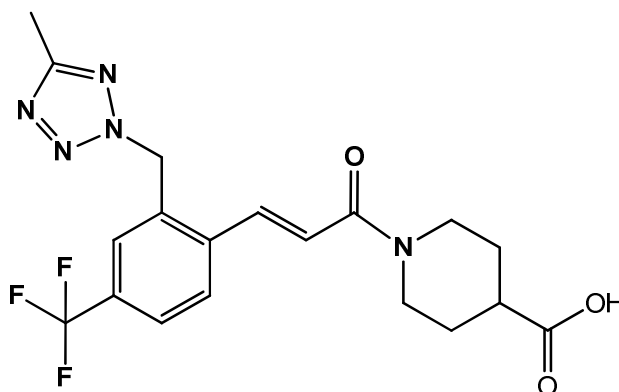
**Pico 3:**  
SFC Rt = 11.66 minutos; (CHIRALPAK ID 250 x 10 milímetros, 5 micras, isopropanol al 30 por ciento en CO<sub>2</sub>).

LC-MS Rt = 1.06 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 376.3; Método 2minBajopHv03.

**Pico 4:**  
SFC Rt = 16.47 minutos; (CHIRALPAK ID 250 x 10 milímetros, 5 micras, isopropanol al 30 por ciento en CO<sub>2</sub>).

LC-MS Rt = 1.07 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 376.3; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 51:**  
**Ácido (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxílico**



**Paso 1:** (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililoil)-piperidin-4-carboxilato de metilo. Se agregó T3P® al 50 por ciento en acetato de etilo (0.679 mililitros, 1.153 milimoles), a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB) (300 miligramos, 0.961 milimoles), piperidin-4-carboxilato de metilo (138 miligramos, 0.961 milimoles), y TEA (0.536 mililitros, 3.84 milimoles) en DCM (3 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (1 mililitro). La capa acuosa se extrajo con DCM (5 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío.

La purificación se hizo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite transparente.

LC MS Rt 1.27 minutos; [M-100+H]<sup>+</sup> 438.3, Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** Ácido (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililoil)-piperidin-4-carboxílico. Se agregó una solución de hidróxido de litio (61.3 miligramos, 2.56 milimoles) en agua (2.00 mililitros), a una solución de (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililoil)-piperidin-4-carboxilato de metilo (paso 1) (280 miligramos, 0.640 milimoles) en THF (2 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta 2 mililitros, y el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como una espuma blanca.

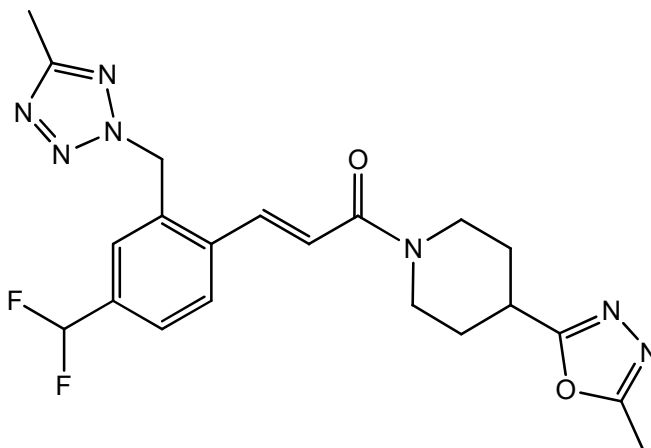
LC MS Rt 1.12 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 424.3, Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.29 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.81 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.26 (1H, d), 6.11 (2H, d), 4.28 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.14 (3H, s), 1.87 (2H, m), 1.46 (2H, m).

#### **Ejemplo 52:**

**(E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**





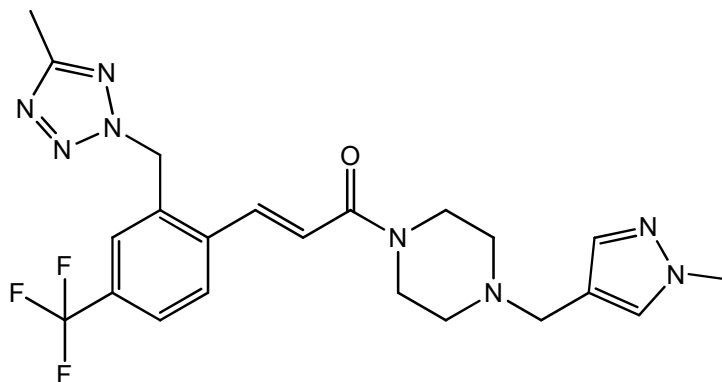
Se agregó T3P® al 50 por ciento en acetato de etilo (240 microlitros, 0.408 milimoles), a una solución de ácido (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AH) (100 miligramos, 0.340 milimoles), 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (96 miligramos, 0.340 milimoles), y TEA (189 microlitros, 1.359 milimoles) en DCM (1 mililitro), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 mililitros). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se hizo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar una goma clara. La goma se trituró con MTBE, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS Rt 1.05 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 444.3, Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 (1H, m), 7.80 (1H, d), 7.68-7.57 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.09 (1H, t), 6.07 (2H, s), 4.35 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.28 (2H, m), 3.00 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.64 (2H, m).

#### Ejemplo 53:

**(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



**Paso 1:** (E)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo. Se agregó T3P® al 50 por ciento en acetato de etilo (2.94 mililitros, 5.00 milimoles) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (1.3 gramos, 4.16 milimoles), piperazin-1-carboxilato de terbutilo (0.775 gramos, 4.16 milimoles), y TEA (2.321 mililitros, 16.65 milimoles) en DCM (10 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas; entonces se dejó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (100 mililitros). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se hizo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta acetato de etilo en isohexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS Rt 1.36 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 481.7, Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

Se agregó TFA (20 mililitros) por goteo a una solución de (E)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (1.82 gramos, 3.79 milimoles) en DCM (20 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Se agregó tolueno (50 mililitros), y la reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS Rt 0.73 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 381.8, Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** (E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

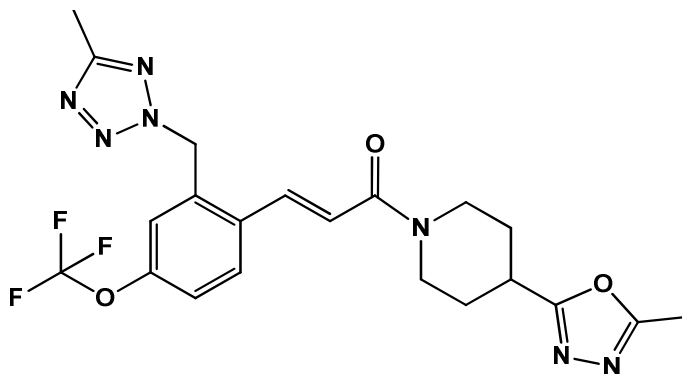
Se agregó un complejo de 2-picolina-borano (34.6 miligramos, 0.324 milimoles) a una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (33.4 miligramos, 0.303 milimoles), (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (paso 2) (100 miligramos, 0.202 milimoles), y ácido acético (0.1 mililitros) en MeOH (1 mililitro), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar una goma incolora. La goma se disolvió en éter (5 mililitros), y se agregó HCl 1M en una solución de éter (2 mililitros). La suspensión resultante se concentró al vacío, para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato, como un sólido amarillo.

LC MS Rt 0.76 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 475.4 Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, 403K, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.59 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.04 (2H, s), 4.18 (2H, s), 4.12-3.77 (5H, m), 3.42-2.70 (6H, m), 2.43 (3H, s). (no se observó 1 protón intercambiable a esta temperatura).

**Ejemplo 54:**

**(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



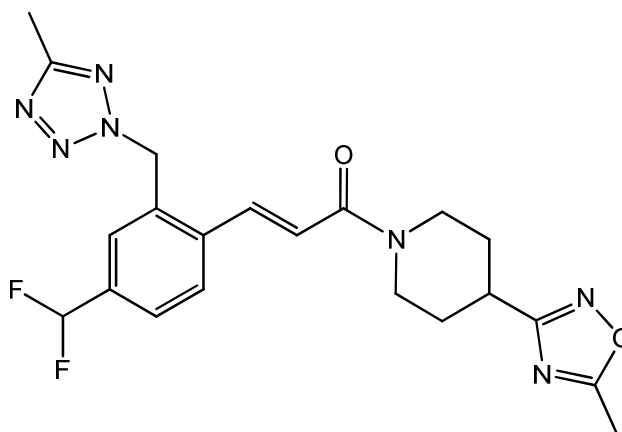
Se agregó T3P® al 50 por ciento en acetato de etilo (0.215 mililitros, 0.366 milimoles), a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-acrilico (Intermediario AC) (100 miligramos, 0.305 milimoles), 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (50.9 miligramos, 0.305 milimoles), y TEA (0.170 mililitros, 1.219 milimoles) en DCM (1 mililitro), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (1 mililitro). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS Rt 1.20 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 478.3, Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.48-7.41 (2H, m), 7.20 (1H, s), 6.07 (2H, s), 4.35 (1H, m), 4.18 (1H, m), 3.27 (2H, m), 2.99 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.04 (2H, m), 1.63 (2H, m).

**Ejemplo 55:**

**(E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



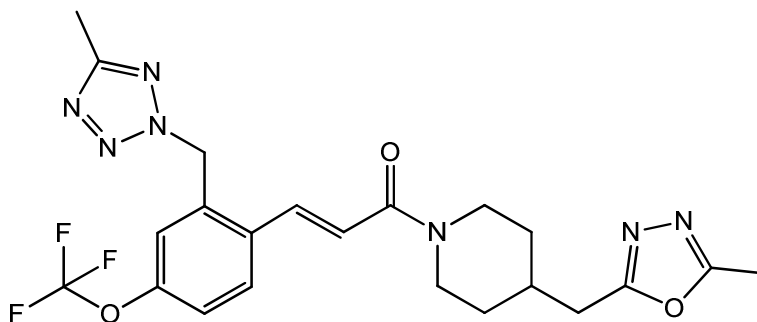
Se agregó T3P® al 50 por ciento en acetato de etilo (240 microlitros, 0.408 milimoles), a una solución de ácido (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AH) (100 miligramos, 0.340 milimoles), clorhidrato de 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (69.2 miligramos, 0.340 mili-moles), y TEA (189 microlitros, 1.359 milimoles) en DCM (1 mililitro), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (55 mililitros) La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar una goma clara. La goma se trituró con MTBE y el sólido blanco resultante se secó en un horno al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS Rt 1.14 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 444.3, Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.02 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.66-7.58 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.09 (1H, t), 6.08 (2H, s), 4.41 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.00 (2H, m), 1.60 (2H, m).

#### Ejemplo 56:

**(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluorometoxi)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



Una solución de 1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (Intermediario G) (75 miligramos, 0.319 milimoles) en DMF desgasificada (2 mililitros), se agregó a una mezcla de 2-(2-bromo-5-(trifluorometoxi)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol (Intermediario AB, paso 2) (129 miligramos, 0.383 milimoles), diacetato de paladio (7.16 miligramos, 0.032 milimoles), y tri-(o-tolil)-fosfina (9.70 miligramos, 0.032 milimoles). La mezcla se agitó brevemente, se agregó TEA (0.133 mililitros, 0.956 milimoles), y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas. Se agregó agua (20 mililitros), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mililitros), salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/iso-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

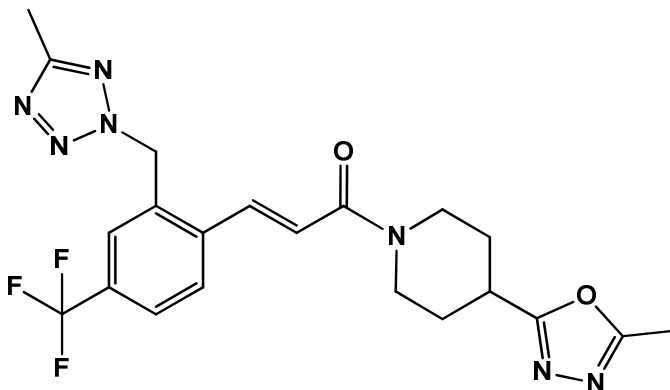
LC MS Rt 1.07 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 492.3, Método 2minBajopHv01.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.47-7.42 (2H, m), 7.17 (1H, d), 6.05 (2H, s), 4.45 (1H, m),

4.19 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.03 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.16 (2H, m).

**Ejemplo 57:**

5 **(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



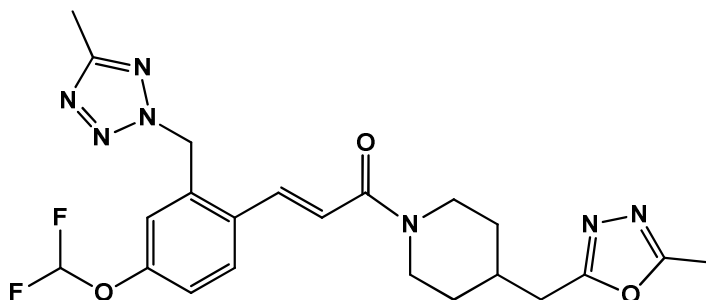
10 Se agregó una solución de T3P® al 50 por ciento en acetato de etilo (0.765 mililitros, 1.299 milimoles), a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (338 miligramos, 1.082 milimoles), 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (181 miligramos, 1.082 milimoles), y TEA (0.604 mililitros, 4.33 milimoles) en DCM (5 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 mililitros). La porción orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 mililitros, 3 veces). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mililitros), salmuera (25 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano/MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío. La goma resultante se disolvió en TBME caliente y se sembró. El precipitado se añejó durante 2 horas, se recolectó mediante filtración, se lavó con el TBME, y se secó en un horno al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

20 LC MS: Rt 1.13 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 462.3, Método 2minBajopHv01.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.29 (1H, d), 6.12 (2H, s), 4.35 (1H, m), 4.18 (1H, m), 3.28 (2H, m), 2.99 (1H, t), 2.48 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.64 (2H, m).

**Ejemplo 58:**

30 **(E)-3-(4-(difluoro-metoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

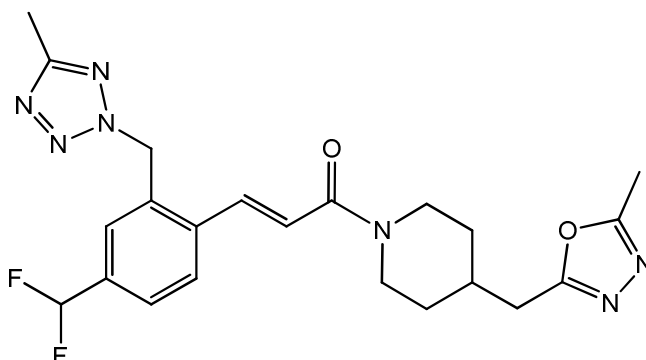


35 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(4-(difluoro-metoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AI), y 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD).

LC MS: Rt 1.13 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 474.3, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 59:**

35 **(E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

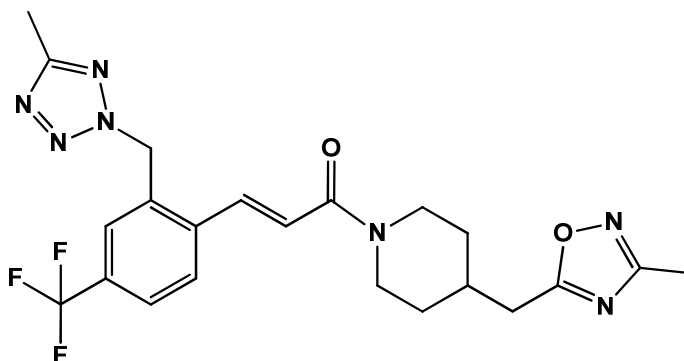


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AH), y 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD); LC MS: Rt 1.08 minutos;  $[M+H]^+$  458.3, Método 2minBajopHv03.

5

**Ejemplo 60:**

**(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (150 miligramos, 0.480 milimoles), y 3-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario BH).

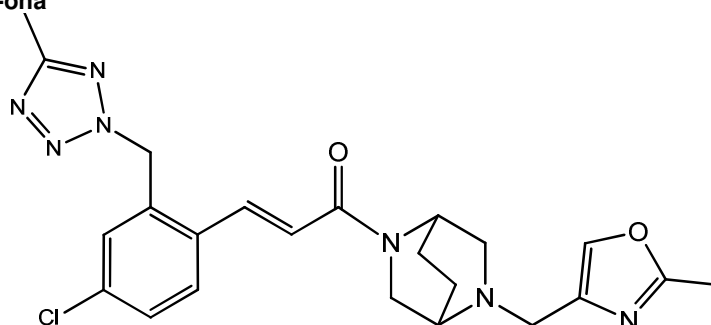
10

LC MS: Rt 1.27 minutos;  $[M+H]^+$  476.2, Método 2minBajopHv03.

15

**Ejemplo 61:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(5-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octan-2-il)-prop-2-en-1-ona**

**Paso 1:** 2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octano

Una suspensión de 2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octan-3,6-diona (100 miligramos, 0.714 milimoles) en THF (20 mililitros) se agregó por goteo al  $LiAlH_4$  1M en THF (3.57 mililitros, 3.57 milimoles) a reflujo. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se agregó agua (0.2 mililitros), seguida por una solución de NaOH 1M (1.2 mililitros), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó sulfato de sodio, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el cojín del filtro se lavó con THF (50 mililitros, 3 veces). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como una goma amarilla, la cual se utilizó directamente sin purificación adicional.

25

**Paso 2:** (E)-1-(2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octan-2-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-

30

2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y 2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (paso 1).

LC MS: Rt 0.68 minutos [M+H]<sup>+</sup> 373.6, 375.6 Método 2minBajopHv01.

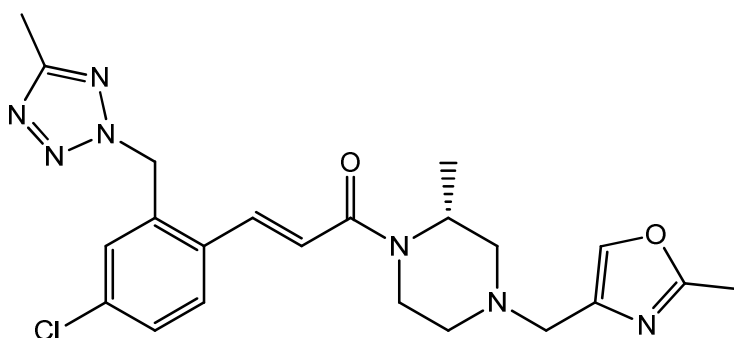
5 **Paso 3:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(5-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octan-2-il)-prop-2-en-1-ona

10 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 53, paso 3, a partir de (E)-1-(2,5-diazabicyclo-[2.2.2]-octan-2-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (paso 2), y 2-metil-oxazol-4-carbaldehído.

LC MS: Rt 0.74 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 468.6, 470.6, Método 2minBajopHv01.

**Ejemplo 62:**

15 **(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

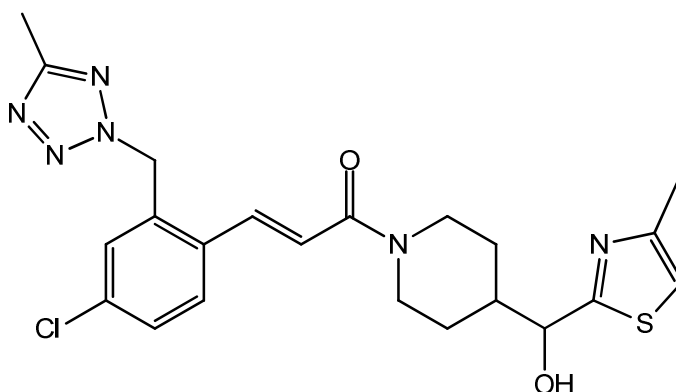


20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 53 (pasos 1 a 3), a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y (R)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo;

LC MS: Rt 0.79 min[M+H]<sup>+</sup> 456.5, 458.4, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 63:**

25 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(hidroxi-(4-metil-tiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



**Paso 1:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(hidroxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

30 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y piperidin-4-il-metanol.

LC MS: Rt 0.96 minutos [M+H]<sup>+</sup> 376.6, 378.6, Método 2minBajopHv01.

**Paso 2:** (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilol)-piperidin-4-carbaldehído

35 Una solución de trióxido de azufre-piridina (1.46 gramos, 9.15 milimoles) en DMSO (2 mililitros) se agregó a una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(hidroxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (paso 1) (860 miligramos, 2.29 milimoles), y DIPEA (1.60 mililitros, 9.15 milimoles) en DCM (20 mililitros), y se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre DCM y HCl 1M. La fase orgánica se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación se hizo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta metanol al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como una espuma blanca.

5

LC MS: Rt 1.01 minutos [M+H]<sup>+</sup> 374.5, 376.5, Método 2minBajopHv01.

**Paso 3:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(hidroxi-(4-metil-tiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

10 Se agregó por goteo una solución de butil-litio 2.5M en hexanos (0.120 mililitros, 0.300 milimoles) a una solución de 2-bromo-4-metil-tiazol (44.5 miligramos, 0.250 milimoles) en THF (2 mililitros) a <-70°C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó por goteo una solución de cloruro de lantano-cloruro de litio (0.6M en THF, 0.417 mililitros, 0.250 milimoles), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó por goteo una solución de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-carbaldehído (paso 2) (93 miligramos, 0.25 milimoles) en THF (1 mililitro), y la mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos, entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

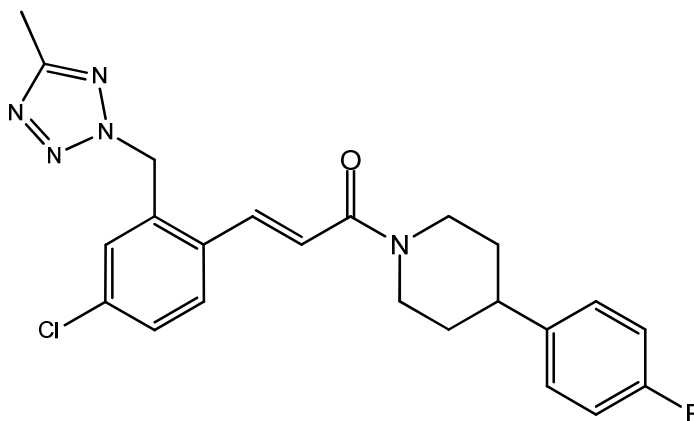
20

LC MS Rt 1.07 minutos [M+H]<sup>+</sup> 473.6, 475.6, Método 2minBajopHv01.

25

**Ejemplo 64:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



30

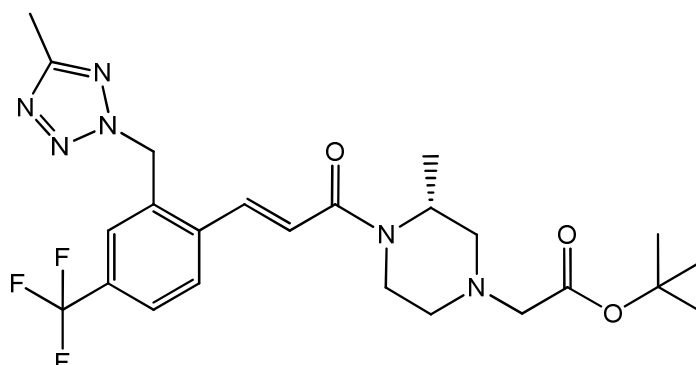
El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil (Intermediario A), y 4-(4-fluoro-fenil)-piperidina (comercialmente disponible).

LC MS: Rt 1.32 minutos [M+H]<sup>+</sup> 440.2, 442.2 Método 2minBajopHv01.

35

**Ejemplo 65:**

**(R,E)-2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperazin-1-il)-acetato de terbutilo**



**Paso 1:** (R,E)-3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

5 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (2 gramos, 6.41 milimoles), y (R)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo.

LC MS: Rt 1.39min; [M-100+H]<sup>+</sup> 395.3, Método 2minBajopHv03.

10 **Paso 2:** (R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona  
Se agregó TFA (10 mililitros) a una solución de (R,E)-2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-il)-acetato de terbutilo (paso 1) (2.7 gramos, 5.46 milimoles) en DCM (10 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se agregó tolueno (100 mililitros), y la reacción se concentró al vacío. La goma resultante se agitó en dietil-éter (250 mililitros), se agregó agua (1 mililitro), y el sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con éter, y se secó al vacío, para dar el compuesto del título como una sal de trifluoro-acetato.

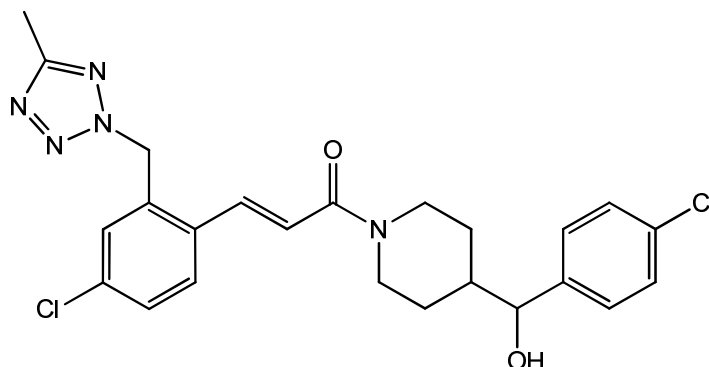
LC MS: Rt 0.74 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 395.0, 397.5, Método 2minBajopHv03.

20 **Paso 3:** (R,E)-2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-il)-acetato de terbutilo  
Se agregó por goteo bromo-acetato de terbutilo (0.512 mili-litros, 3.46 milimoles) a una mezcla de sal de trifluoro-acetato de (R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (paso 2) (1.6 gramos, 3.15 milimoles), y carbonato de potasio (0.957 gramos, 6.92 milimoles) en DMF (12 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (120 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se hizo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como una espuma amarilla.

LC MS: Rt 1.09 minutos; [M+H]<sup>+</sup>; 509.6, Método 2minBajopHv03.

### Ejemplo 66

35 **rac-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)-(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

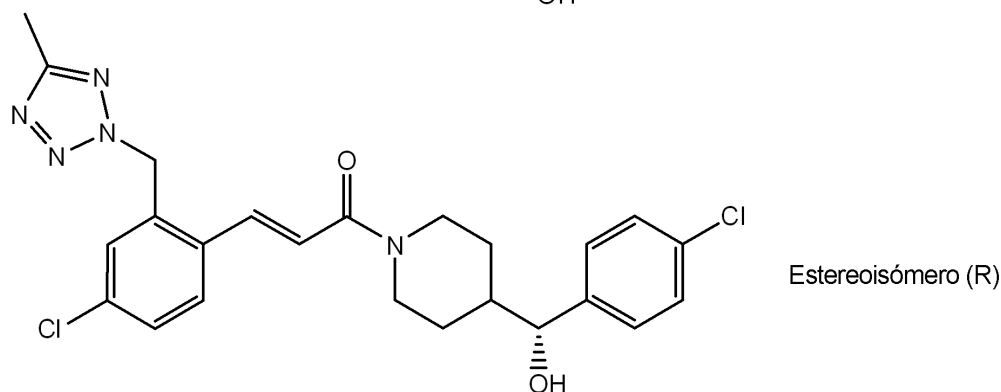
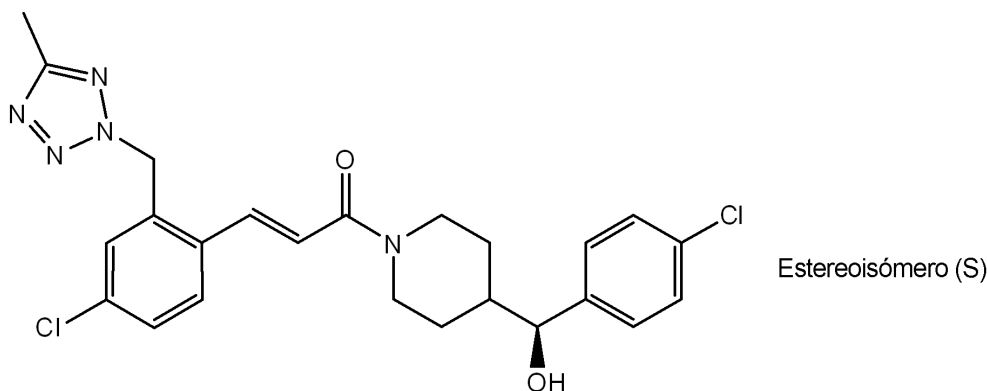


40 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y (4-cloro-fenil)-(piperidin-4-il)-metanol (comercialmente disponible).



LC MS: Rt 1.25 minutos; [M+H]<sup>+</sup>; 486.2, 488.2, 490.2, Método 2minBajopHv01.

5 **Ejemplo 66a:** ((R o S), E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona y **ejemplo 66b:** ((R o S), E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



10 La (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona racémica (ejemplo 66) se separó mediante cromatografía quiral SFC (método: CHIRALPAK AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras, metanol al 40 por ciento en CO<sub>2</sub>).

**Ejemplo 66a:** ((R o S), E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

Primer pico eluido:

15 SFC Rt = 4.96 minutos; (LUX A2, 250 x 10 milímetros, 5 micras, 35°C, 10 mililitros/minuto metanol al 50 por ciento en CO<sub>2</sub>)

LCMS Rt = 1.25 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 486.2, 488.2, 490.2; Método 2minBajopHv03.

20 **Ejemplo 66b:** ((R o S), E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

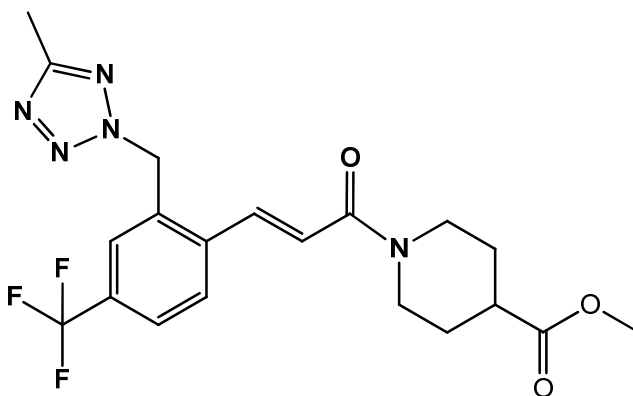
Segundo pico eluido:

SFC Rt = 7.74 minutos; (LUX A2, 250 x 10 milímetros, 5 micras, 35°C, 10 mililitros/minuto, el metanol al 50 por ciento en CO<sub>2</sub>)

25 LCMS Rt = 1.24 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 486.3, 488.3, 490.3; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 67:**

**(E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-carboxilato de metilo**

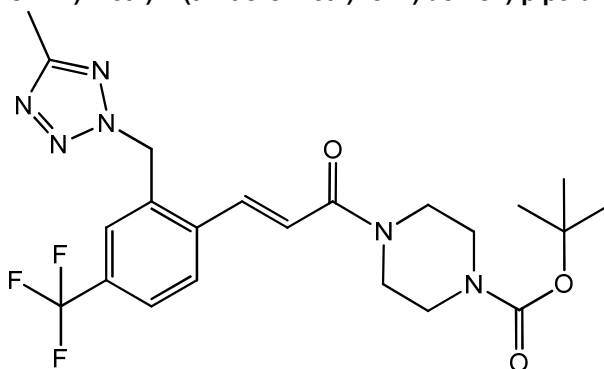


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y piperidin-4-carboxilato de metilo.

5 LCMS: Rt 1.27 minutos;  $[M+H]^+$  438.3 Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 68:**

**(E)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililoil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo**

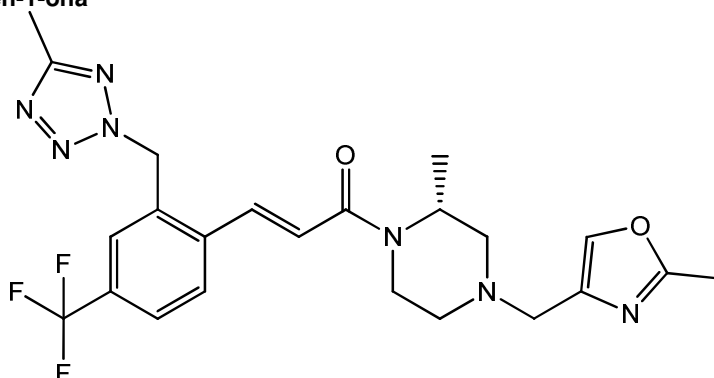


10 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y piperazin-1-carboxilato de terbutilo.

LCMS: Rt 1.38 minutos;  $[M-100+H]^+$ ; 381.3 Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 69:**

**(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

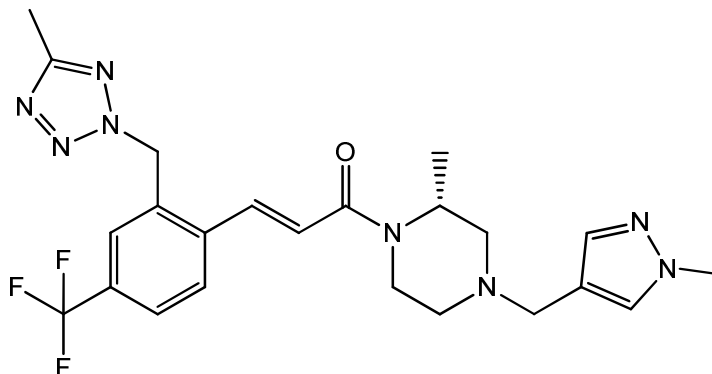


20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 53, mediante el reemplazo de piperazin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) con (R)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo, y mediante el reemplazo de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (paso 3) con 2-metil-oxazol-4-carbaldehído. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato.

25 LCMS: Rt 0.82 minutos;  $[M+H]^+$  490.5, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 70:**

**(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

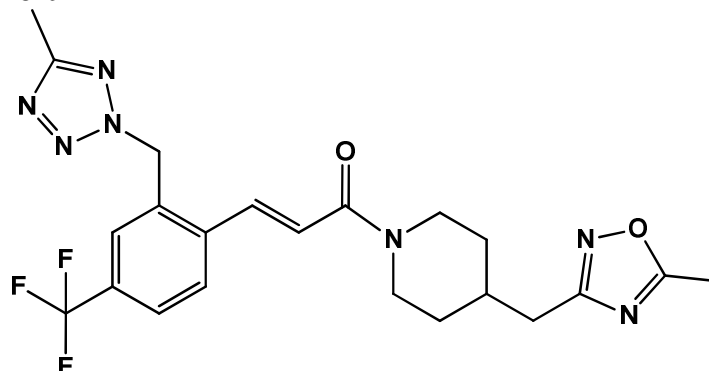


5 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 53, mediante el reemplazo de piperazin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) con (R)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato.

10 LC MS Rt 0.76 minutos;  $[M+H]^+$  489.3, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 71:**

**(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

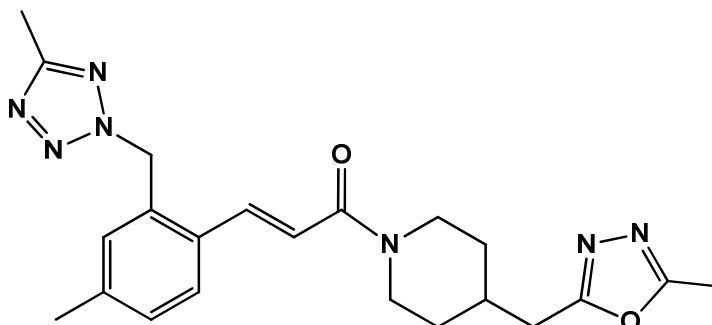


15 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y clorhidrato de 5-metil-3-(piperidin-4-il)-metil)-1,2,4-oxadiazol.

20 LC MS: Rt 1.26 minutos;  $[M+H]^+$  476.4, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 72:**

**(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



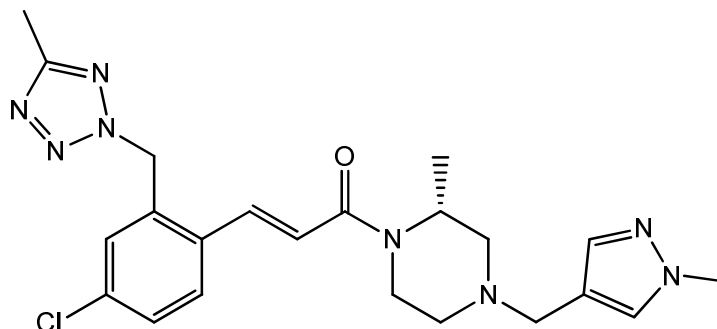
25

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 52, a partir de ácido (E)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AJ), y 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD).

5 LC MS: Rt 1.13 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 422.3, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 73:**

**(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

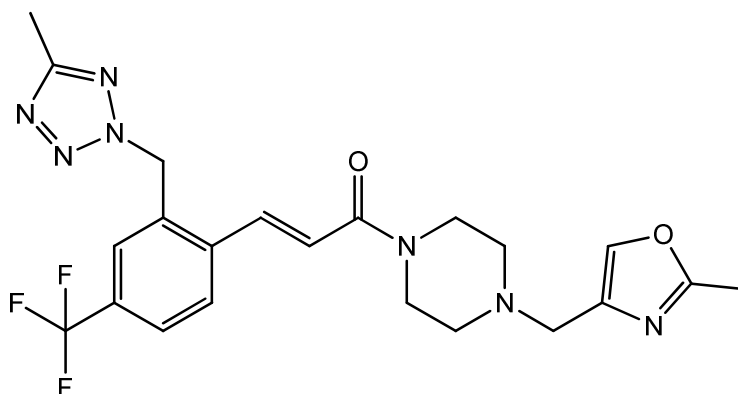


10 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 53 (pasos 1 a 3), a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y (R)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo, y utilizando el carbaldehído apropiado en el paso 3. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato.

15 LC MS: Rt 0.71 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 455.3, 457.3, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 74:**

**(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



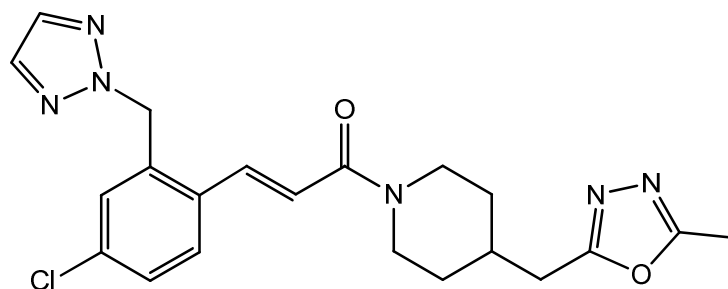
25 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 53, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y piperazin-1-carboxilato de terbutilo, y utilizando el carbaldehído apropiado en el paso 3. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato.

LC MS: Rt 0.84 minutos; MS m/z 476.5 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 75:**

**(E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-4-cloro-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

30

**Paso 1:** 2-(2-bromo-5-cloro-bencil)-2H-1,2,3-triazol

Se agregó 2H-1,2,3-triazol (0.486 gramos, 7.03 milimoles) a una suspensión de carbonato de potasio (1.166 gramos, 8.44 milimoles), y 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-cloro-benceno (2 gramos, 7.03 milimoles) en DMF (15 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se vertió en agua (150 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta acetato de etilo al 75 por ciento en isohexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (2H, s), 7.55 (1H, d), 7.19, (1H, dd), 6.87 (1H, m), 5.74 (2H, s).

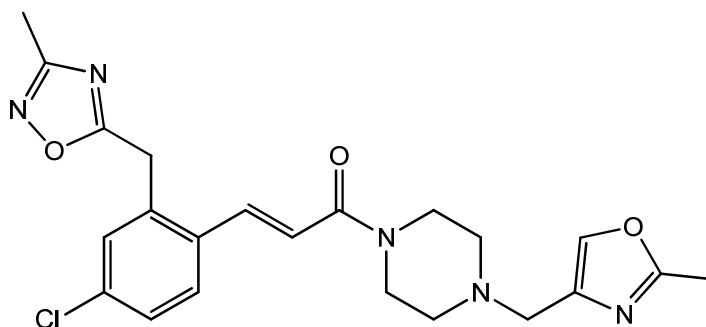
**Paso 2:** (E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-4-cloro-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

Se agregó una solución de 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) (75 miligramos, 0.319 milimoles) en DMF desgasificada (2 mililitros), a una mezcla de 2-(2-bromo-5-cloro-bencil)-2H-1,2,3-triazol (paso 1) (104 miligramos, 0.383 milimoles), acetato de paladio (7.16 miligramos, 0.032 milimoles), y tri-(o-tolil)-fosfina (9.70 miligramos, 0.032 milimoles). La mezcla se agitó brevemente y se agregó TEA (0.133 mililitros, 0.956 milimoles), y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas. Se agregó agua (20 mililitros), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mililitros), salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío hasta obtener una goma. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío, y el residuo se cristalizó a partir de éter, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS: Rt 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 427.2, 429.2, Método 2minBajopHv01.

**Ejemplo 76:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

**Paso 1:** 5-(2-bromo-5-cloro-bencil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

Se agregó TEA (0.833 mililitros, 6.01 milimoles) a una solución de ácido 2-bromo-5-cloro-fenil-acético (500 miligramos, 2.004 milimoles), y acetamida-oxima (163 miligramos, 2.205 milimoles), en una mezcla de acetato de etilo (4 mililitros), y DMF (1 mililitro). Entonces se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en EtOAc) (2.952 mililitros, 5.01 milimoles) durante 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, entonces a reflujo durante 72 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (10 mililitros) y agua (10 mililitros). Las capas se separaron, y la solución orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mililitros), agua (10

mililitros), salmuera (10 mililitros), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta acetato de etilo al 20 por ciento en isohexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo.

5

Método de LCMS: Rt 1.22 minutos  $[M+H]^+$  289.4 Método 2minBajopHv01.

**Paso 2:** (E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

10

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 56, a partir de 1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (Intermediario IA), y 5-(2-bromo-5-cloro-bencil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (paso 1).

15

LC MS: Rt 0.73 minutos;  $[M+H]^+$  442.4, 444.4, Método 2minBajopHv01.

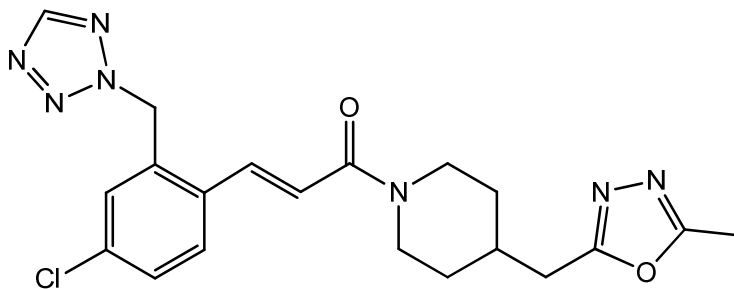
### Ejemplos 77-80

Estos ejemplos se prepararon mediante un método similar a aquél del ejemplo 75, a partir de los compuestos de partida comercialmente disponibles apropiados, en el paso 1. El producto resultante se acopla con el intermediario G en el paso 2.

20

### Ejemplo 77

(E)-3-(2-((2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-cloro-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



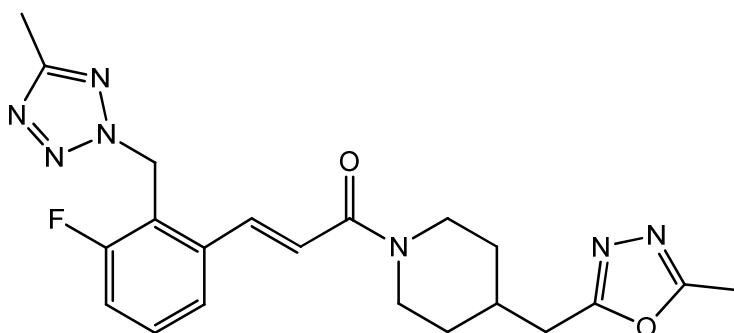
25

LC MS: Rt 0.99 minutos;  $[M+H]^+$  428.2, 430.2, Método 2minBajopHv01.

### Ejemplo 78:

(E)-3-(3-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

30

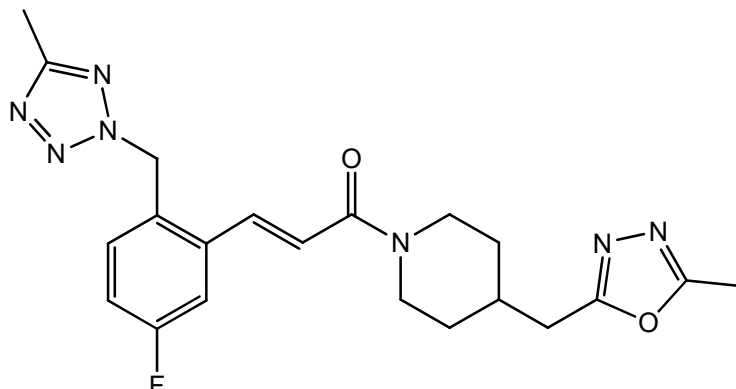


LC MS: Rt 0.94 minutos;  $[M+H]^+$  426.3, Método 2minBajopHv01.

### Ejemplo 79:

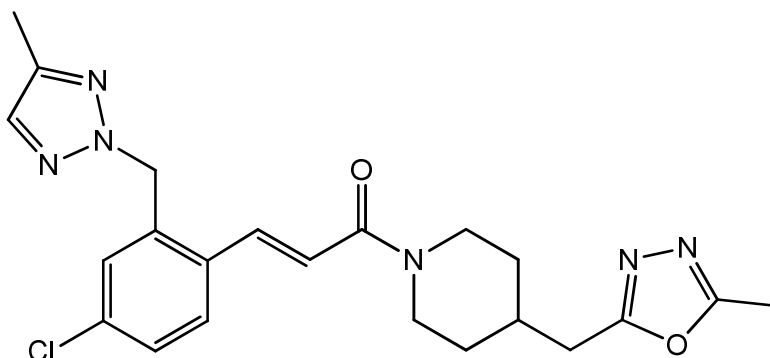
(E)-3-(5-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

35



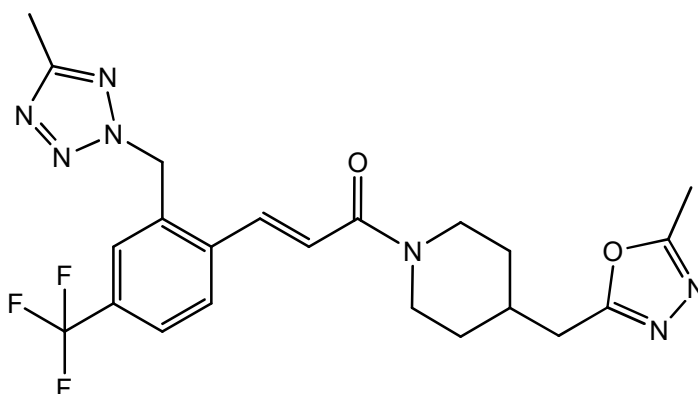
LC MS: Rt 0.96 minutos;  $[M+H]^+$  426.3, Método 2minBajopHv01.

- 5 **Ejemplo 80:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



LC MS: Rt 1.07 minutos;  $[M+H]^+$  441.2, 443.2, Método 2minBajopHv01.

- 10 **Ejemplo 81:**  
**(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluorometil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



- 15 Se agregó T3P® al 50 por ciento en acetato de etilo (1.132 mililitros, 1.922 milimoles) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (0.5 gramos, 1.601 milimoles), 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) y TEA (0.893 mililitros, 6.41 milimoles) en DCM (10 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50
- 20

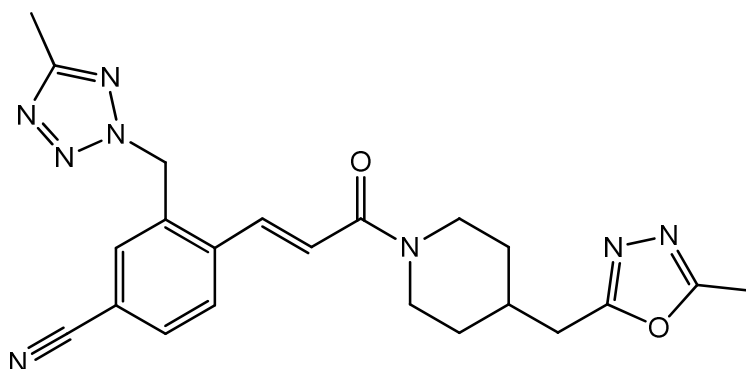
mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío; el residuo se cristalizó a partir de MTBE caliente, el precipitado se añejó durante 3 horas, se recolectó mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de MTBE, y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS Rt 1.21 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 476.4, Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8.06 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.09 (2H, s), 4.43 (1H, m), 4.17 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.79 (2H, d), 2.67 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.02 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.15 (2H, m).

**Ejemplo 82:**

**(E)-4-(3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-oxo-prop-1-en-1-il)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzocitrilo**



**Paso 1:** 4-bromo-3-(bromo-metil)-benzocitrilo

El NBS (1.482 gramos, 8.32 milimoles), AIBN (0.057 gramos, 0.347 milimoles), y 4-bromo-3-metil-benzocitrilo (1.36 gramos, 6.94 milimoles) se combinaron en acetato de terbutilo (20 mililitros), y se calentaron a 90°C durante 1 hora. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.46 (1H, s), 4.60 (2H, s).

**Paso 2:** 4-bromo-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzocitrilo

Se agregó 5-metil-2H-tetrazol (0.872 gramos, 10.37 milimoles) a una mezcla de 4-bromo-3-(bromo-metil)-benzocitrilo (paso 1) (1.9 gramos, 6.91 milimoles), y carbonato de potasio (1.910 gramos, 13.82). La reacción se vertió en agua (100 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mililitros), salmuera (100 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano al acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite transparente.

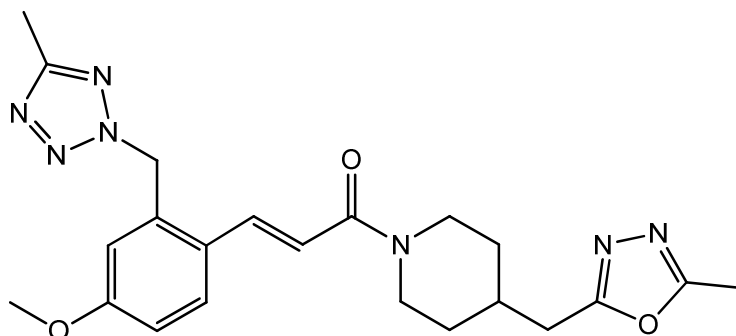
LC MS Rt 0.96 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 278.1, 280.1 Método 2minBajopHv01.

**Paso 3:** (E)-4-(3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-oxo-prop-1-en-1-il)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzocitrilo

Se agregó acetato de paladio (6.68 miligramos, 0.030 mili-moles) a una solución de 4-bromo-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzocitrilo (paso 2) (99 miligramos, 0.357 milimoles), 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) (70 mili-gramos, 0.298 milimoles), tri-(o-tolil)-fosfina (9.70 miligramos, 0.032 milimoles) en TEA (0.124 mililitros, 0.893 milimoles), DMF (2 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 18 horas. La reacción se dividió entre agua (20 mililitros) y acetato de etilo (20 mililitros). La mezcla se filtró y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 2 veces). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta MeOH al 10 por ciento en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como una espuma blanca.

LC MS Rt 0.89 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 433.5, Método 2minBajopHv01.

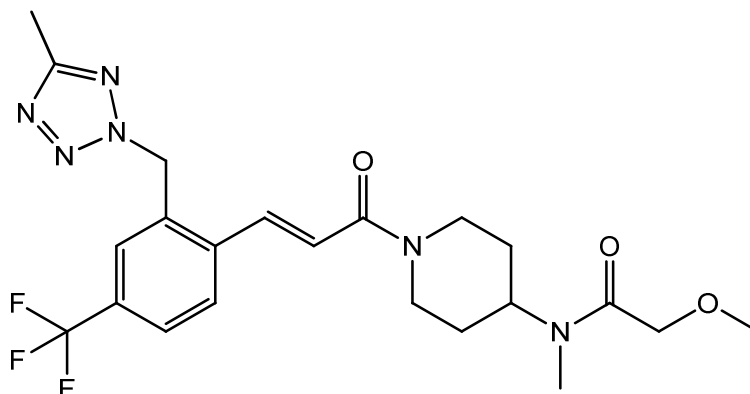


**Ejemplo 83:****(E)-3-(4-metoxi-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

5 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 75, a partir de los compuestos de partida comercialmente disponibles apropiados, en el paso 1. El producto resultante se acopló con el intermediario G en el paso 2.

LC MS: Rt 0.94 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 438.4, Método 2minBajopHv01.

10

**Ejemplo 84:****(E)-2-metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-acetamida**

15 Paso 1: (E)-metil-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-carbamato de terbutilo

Al ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB) (1 gramo, 3.20 milimoles), y metil-(piperidin-4-il)-carbamato de terbutilo (0.686 gramos, 3.20 mili-moles) en DCM (10 mililitros), se les agregó trietil-amina (2.232 mililitros, 16.01 milimoles), seguida por T3P® (al 50 por ciento en DMF) (2.244 mililitros, 3.84 milimoles) por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua, y la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

25

LC-MS: Rt = 1.42 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 509.3, Método 2minBajopHv03.

Paso 2: (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-(metil-amino)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

30 Al (E)-metil-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(tri-fluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-carbamato de terbutilo (1.6 gramos, 3.15 milimoles) en DCM (12 mililitros), se le agregó TFA (2.91 mililitros, 37.8 mili-moles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente orgánico se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida. Al producto se le agregó un exceso de dietil-éter, seguido por HCl (2M en dietil-éter, 6.3 milimoles), y se removió el solvente, bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato.

35

LC-MS: Rt = 0.80 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 408.9, Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** (E)-2-metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-acetamida

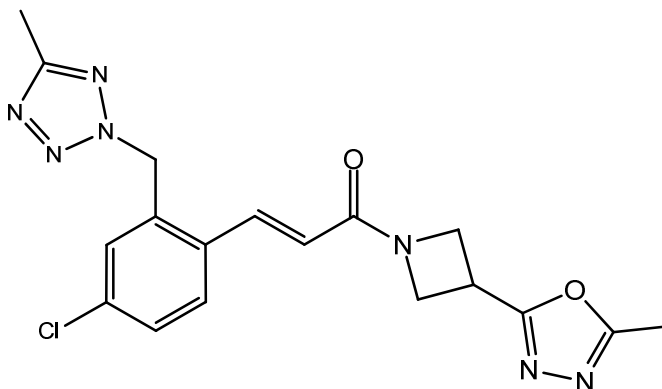
5 Al ácido 2-metoxi-acético (comercialmente disponible) en DCM (2 mililitros), se le agregó (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-(metil-amino)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 84, paso 2) (100 miligramos, 0.245 milimoles), y trietil-amina (0.171 mililitros, 1.224 milimoles). Se agregó T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.171 mililitros, 0.294 milimoles), y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua, y la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

15 LC-MS: Rt = 1.13 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 481.3, Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.83 – 7.70 (2H, multiplete), 7.28 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.62-3.76 (5H, multiplete), 3.29 (3H, s), 3.12 (1H, t), 2.77-2.64 (4H, multiplete), 2.42 (3H, s), 1.72-1.52 (4H, multiplete).

20 **Ejemplo 85:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-azetidín-1-il)-prop-2-en-1-ona**

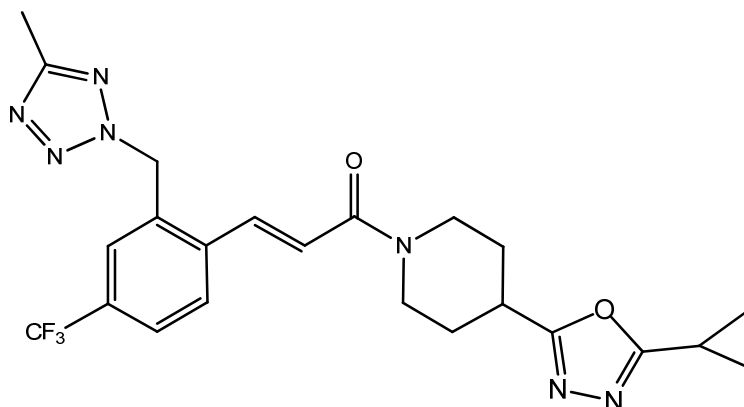


25 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 84, paso 1, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y 2-(azetidín-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (Intermediario B).

LC-MS: Rt = 1.03 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 400.3, Método 2minBajopHv03.

30 **Ejemplo 86:**

**(E)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



35 Al ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (191 miligramos, 0.611 milimoles), y 2-ciclopropil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario IB) (118 miligramos, 0.611 milimoles)

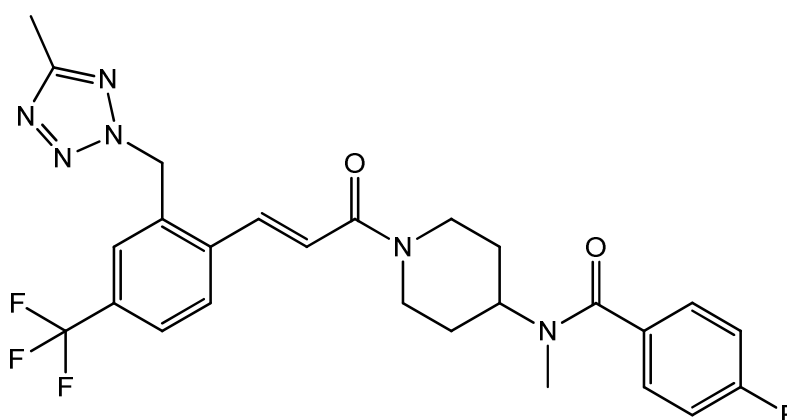
en DCM (3 mililitros), se les agregó trietil-amina (0.426 mililitros, 3.05 milimoles), seguida por T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.428 mililitros, 0.733 milimoles) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua, y la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 3.82 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 488.5, Método 8minBajopHv01.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.81 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.28 (1H, d), 6.12 (2H, s), 4.38-4.12 (2H, multiplete), 3.31-3.19 (2H, multiplete), 2.97 (1H, t), 2.41 (3H, s), 2.20 (1H, multiplete), 2.07-2.00 (2H, multiplete), 1.71-1.51 (2H, multiplete), 1.15-1.06 (2H, multiplete), 1.02-0.94 (2H, multiplete).

#### Ejemplo 87:

**(R)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilil)-piperidin-4-il)-benzamida**



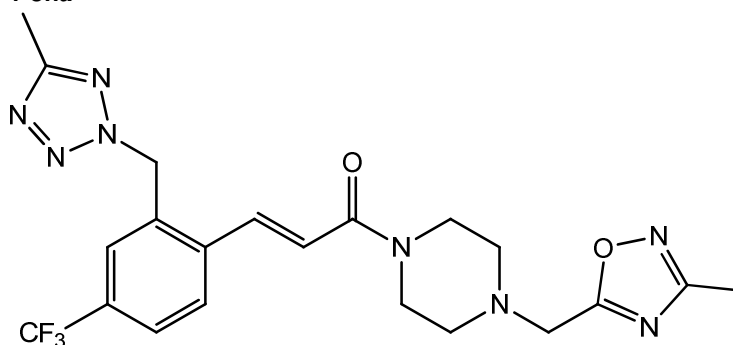
Al ácido 4-fluoro-benzoico (comercialmente disponible) en DCM se le agregó (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-(metil-amino)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 84, paso 2) (100 miligramos, 0.245 milimoles), seguida por trietil-amina (0.171 mililitros, 1.224 milimoles). Se agregó T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.171 mililitros, 0.294 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, y la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1.30 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 531.3, Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.84-7.71 (2H, multiplete), 7.48 (2H, multiplete), 7.28 (3H, multiplete), 6.11 (2H, s), 4.71-4.12 (2H, multiplete), 3.17 (1H, ancho), 2.92-2.64 (5H, multiplete ancho), 2.41 (3H, s), 1.72 (4H, ancho).

#### Ejemplo 88:

**(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



Paso 1: (E)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó T3P® al 50 por ciento en EtOAc (2.94 mililitros, 5.00 milimoles) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (1.3 gramos, 4.16 milimoles), piperazin-1-carboxilato de terbutilo (0.775 gramos, 4.16 milimoles), y trietil-amina (2.321 mililitros, 16.65 milimoles) en DCM (10 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (100 mililitros), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

**Paso 2:** (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

Se agregó TFA (20 mililitros) a una solución de (E)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililoil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.82 gramos, 3.79 milimoles) en DCM (20 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se agregó tolueno (50 mililitros), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA.

LC-MS: Rt 0.73 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 381.8, Método 2minBajopHv03.

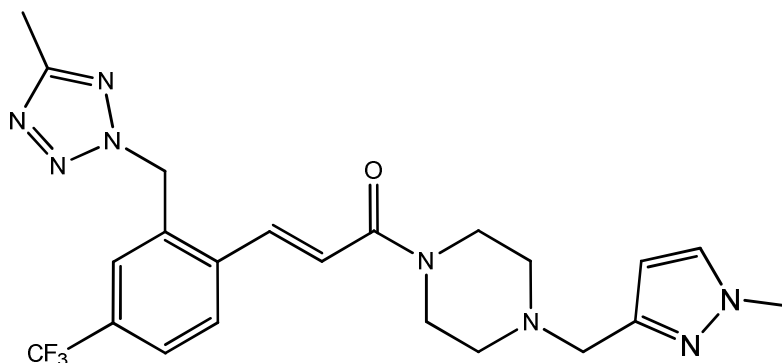
**Paso 3:** (E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

A la (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (350 miligramos, 0.708 mili-moles), y 5-(cloro-metil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (comercialmente disponible) (103 miligramos, 0.779 milimoles) en DCM (5 mililitros), se les agregó trietil-amina (0.395 mililitros, 2.83 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó 5-(cloro-metil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol adicional (103 miligramos, 0.779 milimoles), y se continuó la agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se lavó con agua. La porción orgánica se secó sobre una columna de separación de fases, y el solvente se concentró bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 3.51 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 477.4, Método 8minBajopHv01.

#### Ejemplo 89:

**(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



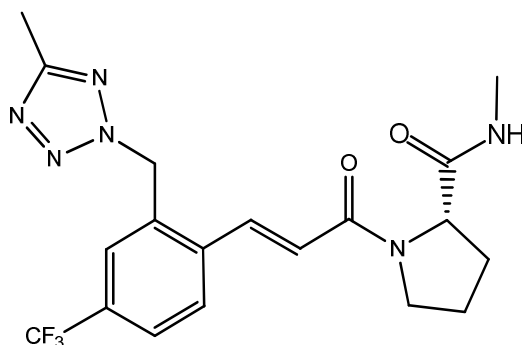
A la (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 88, paso 2) (110 miligramos, 0.289 milimoles) en metanol (2.621 mililitros), se le agregaron ácido acético (0.262 mililitros), y 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (comercialmente disponible) (47.8 miligramos, 0.434 milimoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó 2-picolina-borano (49.0 miligramos, 0.463 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 2.16 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 475.4, Método 8minBajopHv01.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.6 (1H, s), 7.24 (1H, s), 6.15-6.07 (3H, multiplete), 3.79 (3H, s), 3.67-3.50 (4H, multiplete), 3.48-3.28 (4H, multiplete), 2.44-2.32 (7H, multiplete).

#### Ejemplo 90:

**(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililoil)-pirrolidin-2-carboxamida**

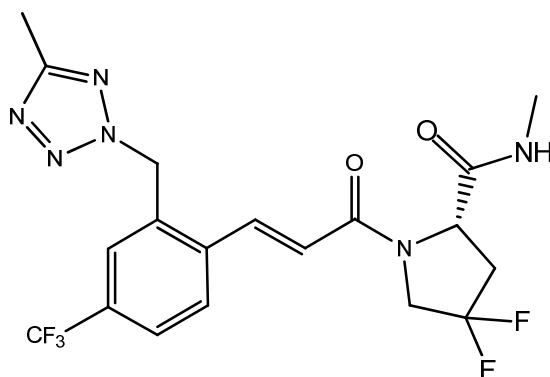


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y (S)-N-metil-pirrolidin-2-carboxamida (comercialmente disponible).

LC-MS: Rt = 1.12 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 423.3, Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 91:

**(S,E)-4,4-difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-pirrolidin-2-carboxamida**



Paso 1: (S)-4,4-difluoro-2-(metil-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo

Al ácido (S)-1-(terbutoxi-carbonil)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico (comercialmente disponible) (442 miligramos, 1.759 mili-moles), y clorhidrato de metil-amina (comercialmente disponible) (1188 miligramos, 17.59 milimoles) en DCM (3 mililitros), se les agregó trietil-amina (1.226 mililitros, 8.80 milimoles), seguida por T3P® (al 50 por ciento en DMF) (2.054 mililitros, 3.52 milimoles) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron EtOAc y agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó sobre un cartucho de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: (S)-4,4-difluoro-N-metil-pirrolidin-2-carboxamida

Al (S)-4,4-difluoro-2-(metil-carbamoil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (446 miligramos, 1.688 milimoles) en DCM (5 mililitros), se le agregó TFA (1.560 mililitros, 20.25 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

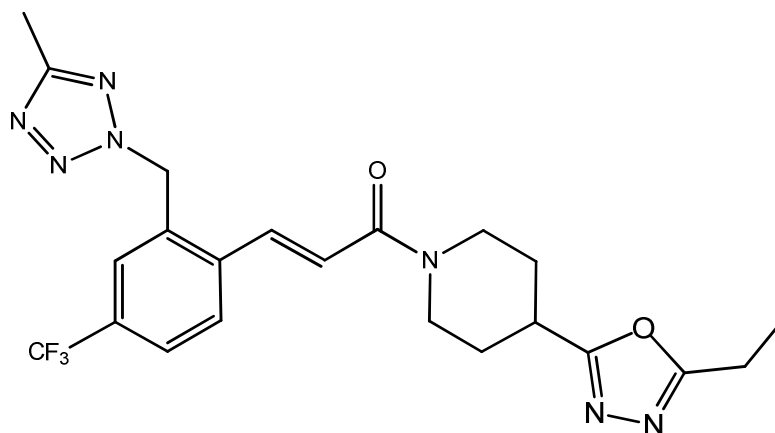
Paso 3: (S,E)-4,4-difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-pirrolidin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y (S)-4,4-difluoro-N-metil-pirrolidin-2-carboxamida (paso 2).

LC-MS: Rt = 1.14 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 459.3, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 92:**

**(E)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

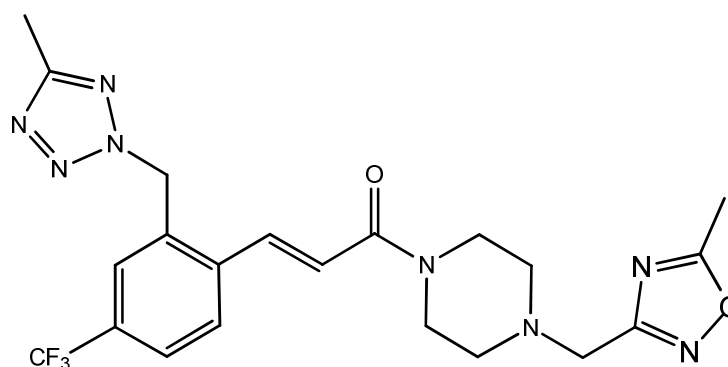


5 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y 2-etil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario IC).

LC-MS: Rt = 3.77 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 476.4, Método 8minBajopHv01.

10 **Ejemplo 93:**

**(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

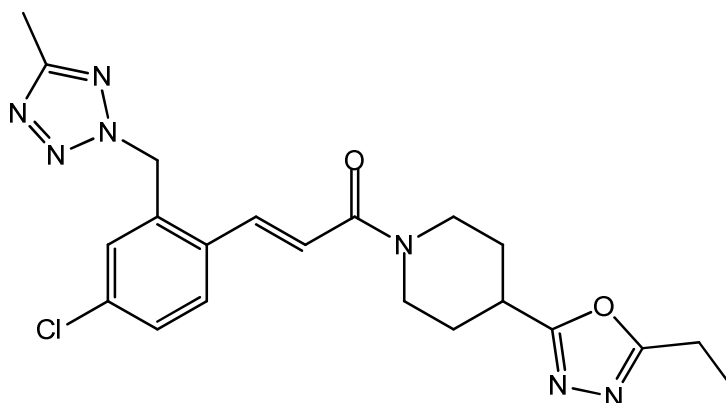


15 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y 5-metil-3-(piperazin-1-il-metil)-1,2,4-oxadiazol (disponible comercialmente).

LC-MS: Rt = 1.05 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 476.9, Método 2minBajopHv03.

20 **Ejemplo 94:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



**Paso 1:** (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxilato de metilo

Se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en DMF) (1.760 mililitros, 3.01 milimoles) a una solución de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (700 miligramos, 2.51 milimoles), piperidin-4-carboxilato de metilo (comercialmente disponible) (451 miligramos, 2.51 milimoles), y trietil-amina (1.400 mililitros, 10.05 milimoles) en DCM (7 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1.19 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 404.4, Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** Ácido (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxílico

Al (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxilato de metilo (829 miligramos, 2.053 mili-moles) en THF (8 mililitros), se le agregó hidróxido de sodio 2M (3.08 mililitros, 6.16 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida dejando un residuo acuoso. El residuo se diluyó con un volumen mínimo de EtOAc y la fase acuosa se acidificó hasta un pH de 1, utilizando HCl 1M (acuoso). El producto se extrajo utilizando DCM, y se secó utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1.06 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 390.4, Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carbonil)-hidrazin-carboxilato de terbutilo

Se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en DMF) (1.321 mililitros, 2.262 milimoles) a una solución de ácido (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxílico (735 miligramos, 1.885 milimoles), hidrazin-carboxilato de terbutilo (comercialmente disponible) (249 miligramos, 1.885 milimoles), y trietil-amina (1.051 mililitros, 7.54 milimoles) en DCM (10 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo resultante se vertió en agua, seguida por extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secaron utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1.14 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 504.5, Método 2minBajopHv03.

**Paso 4:** (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carbohidrazida

Al (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carbonil)-hidrazin-carboxilato de terbutilo (685 miligramos, 1.359 milimoles) en DCM (12 mililitros), se le agregó TFA (1.257 mililitros, 16.31 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA.

LC-MS: Rt = 0.89 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 405.5, Método 2minBajopHv03.

**Paso 5:** (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-N'-propionil-piperidin-4-carbohidrazida

Se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.260 mililitros, 0.446 milimoles) a una solución de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carbohidrazida (150 miligramos, 0.371 milimoles), ácido propanoico (0.028 mililitros, 0.371 milimoles), y trietil-amina (0.259 mililitros, 1.857 milimoles) en DCM (4

mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó EtOAc formando una suspensión blanca. La solución se filtró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 0.98 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 460.5, Método 2minBajopHv03.

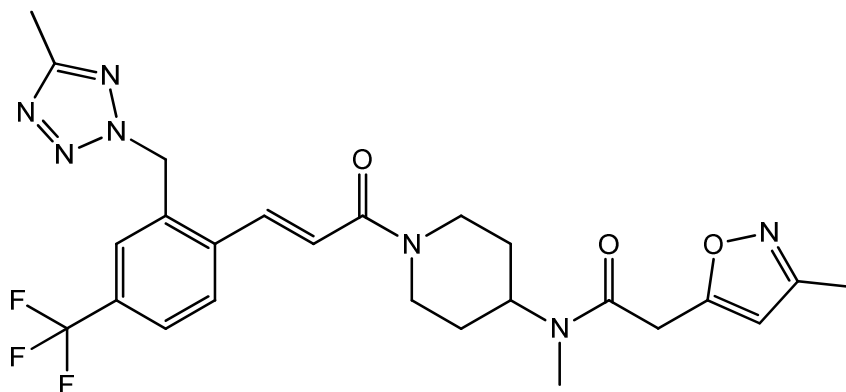
**Paso 6:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

A la (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilil)-N'-propionil-piperidin-4-carbohidrazida (80 miligramos, 0.174 milimoles) en DCM (5 mililitros), se le agregaron DIPEA (0.182 mililitros, 1.044 milimoles), trifenilfosfina enlazada con polímero (3 milimoles/gramo de carga) (124 miligramos, 0.261 milimoles), y hexacloro-etano (124 miligramos, 0.522 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró al vacío, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1.15 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.4, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 95:**

**(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilil)-piperidin-4-il)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida**

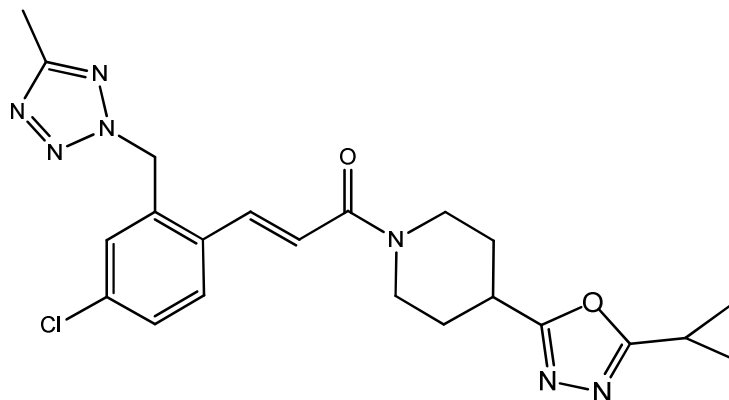


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86, a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-(metil-amino)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 84, paso 2), y ácido 2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acético (comercialmente disponible).

LC-MS: Rt = 1.20 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 532.4, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 96:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



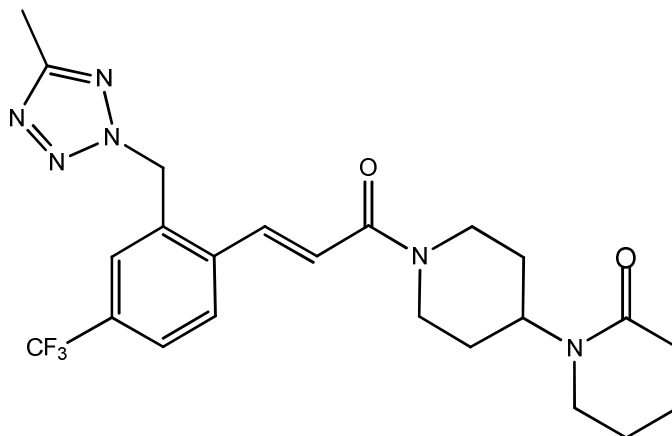
El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 84, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario A), y 2-ciclo-propil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario IB).



LC-MS: Rt = 3.67 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 454.4, Método 8minBajopHv01.

**Ejemplo 97:**

**(E)-1'-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililoil)-[1,4'-bipiperidin]-2-ona**



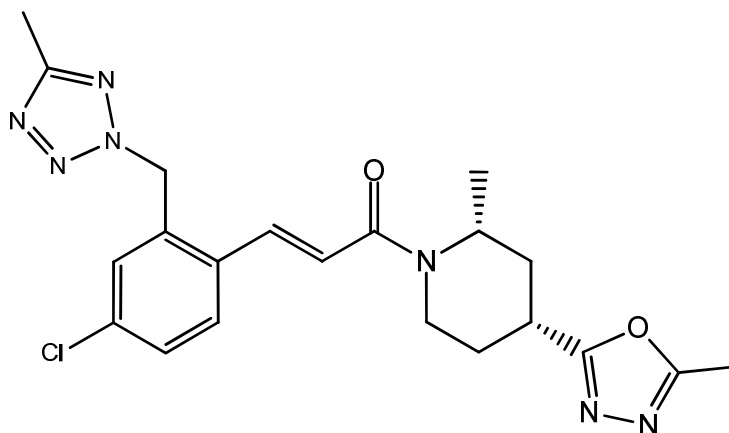
5 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico y [1,4'-bi-piperidin]-2-ona (comercialmente disponible).

LC-MS: Rt = 3.66 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 477.5, Método 8minBajopHv01.

10

**Ejemplo 98:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2R,4R)-2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



15 Se preparó una mezcla diaestereomérica del compuesto del título mediante un método similar a aquél del ejemplo 84, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y 2-metil-5-(2-metil-piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario J).

La separación quiral bajo las siguientes condiciones proporcionó el compuesto del título:

20

**DETALLES DEL MÉTODO:**

Columna: Chiralpak IC, 250 x 10 milímetros, 5 micras a 35°C.

Fase móvil: 50 por ciento de isopropanol / 50 por ciento de CO<sub>2</sub>.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

25 Detección: UV a 220 nanómetros.

Sistema: Berger Minigram SFC1.

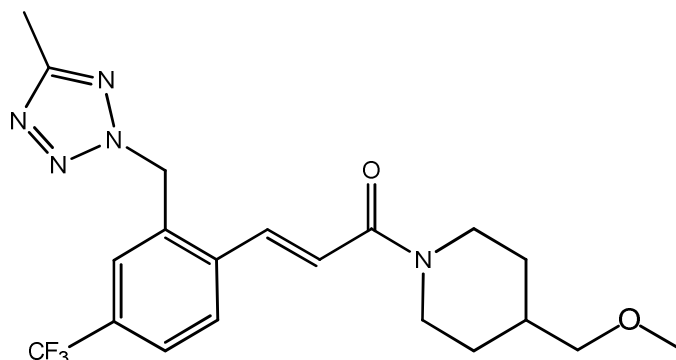
Segundo pico eluido: SFC - tiempo de retención = 23.52 minutos.

LC-MS: Rt = 3.48 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.3, Método 8minBajopHv01.

**Ejemplo 99:**

30 **(E)-1-(4-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

ona



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico y 4-(metoxi-metil)-piperidina (comercialmente disponible).

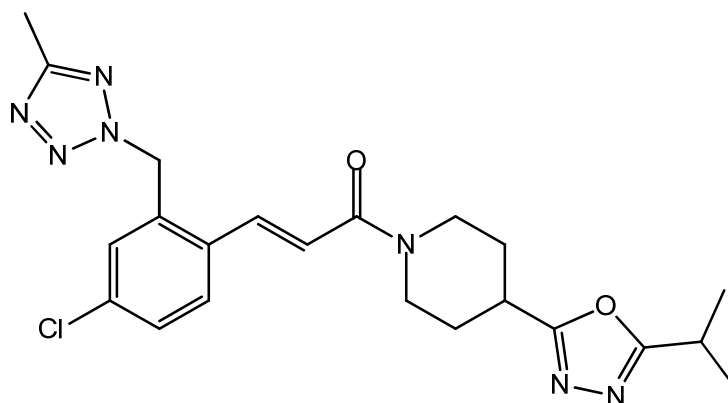
5

LC-MS: Rt = 4.01 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 424.3, Método 8minBajopHv01.

**Ejemplo 100:**

10

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



Paso 1: (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-N'-isobutiril-piperidin-4-carbohidrazida

15

Se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.260 mililitros, 0.446 milimoles) a una solución de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-carbohidrazida (ejemplo 94, paso 4) (150 miligramos, 0.371 milimoles), ácido isobutírico (0.034 mililitros, 0.371 milimoles), y trietil-amina (0.259 mililitros, 1.857 milimoles) en DCM (4 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. El solvente orgánico se removió bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

25

A la (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-N'-isobutiril-piperidin-4-carbohidrazida (176 miligramos, 0.371 milimoles) en THF (6 mililitros), se le agregó reactivo de Burgess (221 miligramos, 0.928 milimoles), y se agitó a reflujo durante 3 horas, seguido por reactivo de Burgess adicional (221 miligramos, 0.928 milimoles), y se agitó a reflujo durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró al vacío. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título. El producto crudo se disolvió entonces en EtOAc, y se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

30

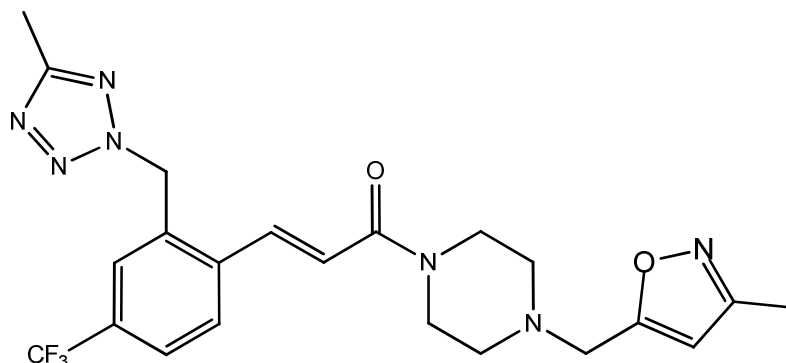
LC-MS: Rt = 1.21 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 456.5, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 101:**

**(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((3-metil-isoxazol-5-il)-metil)-piperazin-1-**

35

5 **il)-prop-2-en-1-ona**

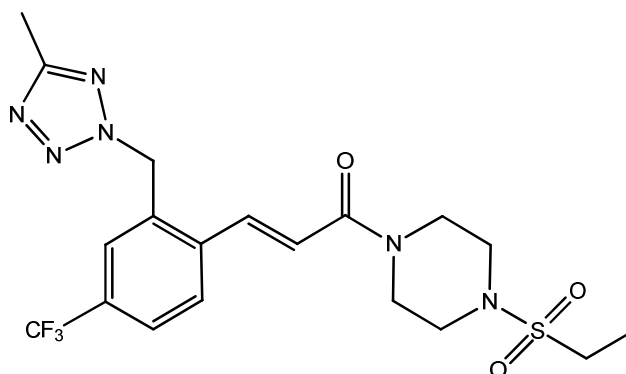


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 89 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 88, paso 2), y 3-metil-isoxazol-5-carbaldehído (disponible comercialmente).

LC-MS: Rt = 1.01 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 476.3, Método 2minBajopHv03.

10 **Ejemplo 102:**

**(E)-1-(4-(etil-sulfonil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

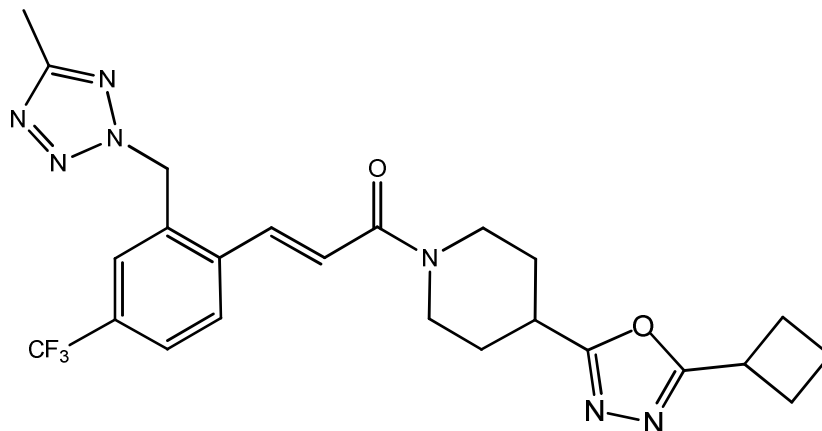


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y 1-(etil-sulfonil)-piperazina.

LC-MS: Rt = 1.24 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 473.3, Método 2minBajopHv03.

20 **Ejemplo 103:**

**(E)-1-(4-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

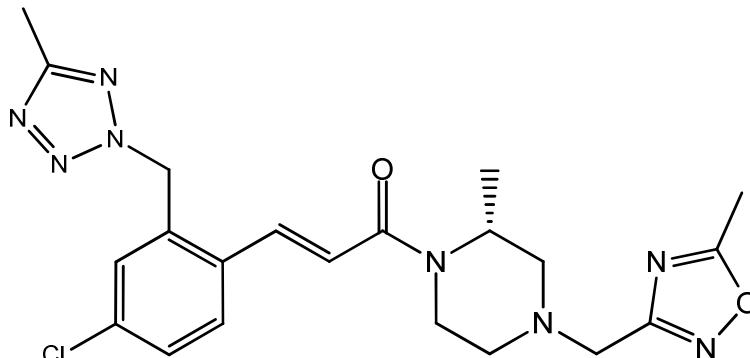


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y 2-ciclobutil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario ID).

LC-MS: Rt = 4.03 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 502.4, Método 8minBajopHv01.

**Ejemplo 104:**

5 **(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

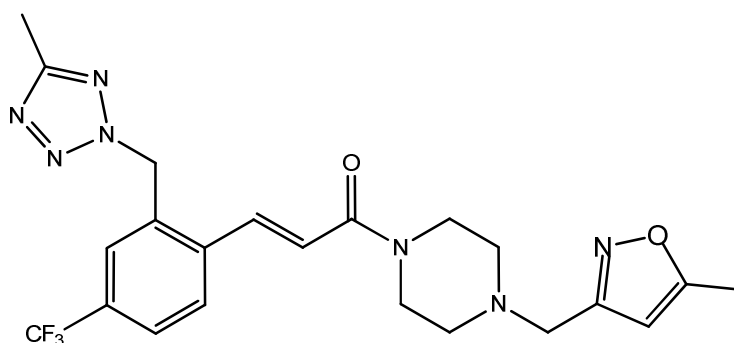


10 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y (R)-5-metil-3-((3-metil-piperazin-1-il)-metil)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario K).

LC-MS: Rt = 1.09 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 457.5, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 105:**

15 **(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

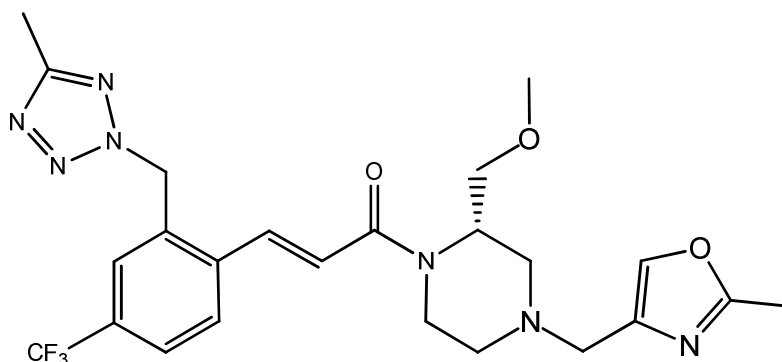


20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 89 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 88, paso 2), y 5-metil-isoxazol-3-carbaldehído (disponible comercialmente).

LC-MS: Rt = 2.84 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 576.6, Método 8minBajopHv01.

**Ejemplo 106:**

25 **(S,E)-1-(2-(metoxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



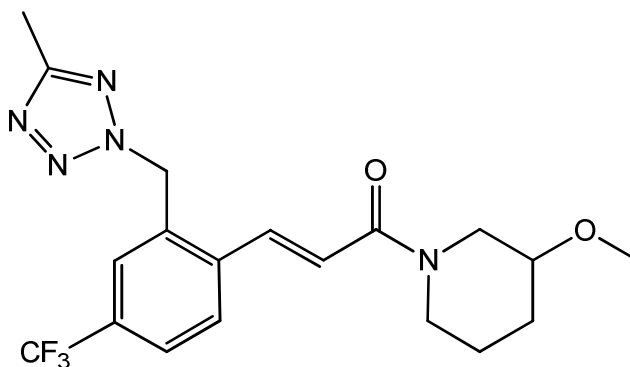
El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y (S)-4-((3-(metoxi-metil)-piperazin-1-il)-metil)-2-metil-oxazol (Intermediario L).

5

LC-MS: Rt = 2.58 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 521.3, Método 8minBajopHv01.

**Ejemplo 107:**

***rac*-(E)-1-(3-metoxi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



10

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y 3-metoxi-piperidina (comercialmente disponible).

15

LC-MS: Rt = 1.23 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 410.6, Método 2minBajopHv03.

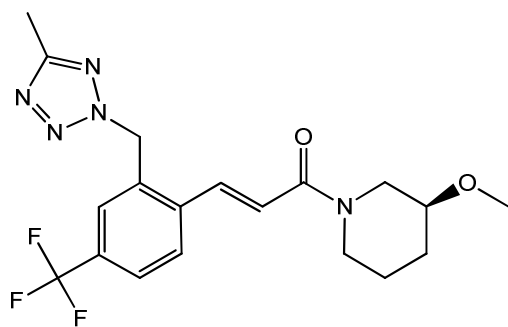
**Ejemplo 108a:**

**((R o S) E)-1-(3-metoxi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona y**

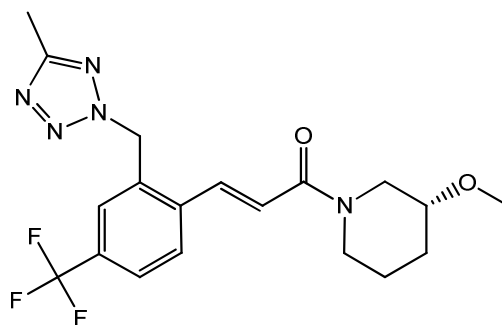
20

**Ejemplo 108b:**

**((R o S) E)-1-(3-metoxi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



Estereoisómero (S)



Estereoisómero (R)

5 La rac-(E)-1-(3-metoxi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 107) se purificó mediante separación quiral mediante SFC utilizando las siguientes condiciones:

DETALLES DEL MÉTODO:

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras a 35°C.

Fase móvil: 25 por ciento de metanol / 75 por ciento de CO<sub>2</sub>.

10 Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV a 220 nanómetros.

Instrumento: Berger Minigram SFC2.

**Ejemplo 108b:**

15 **((R o S) E)-1-(3-metoxi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

Primer pico eluido:

SFC - tiempo de retención de 2.87 minutos.

LC-MS: Rt = 1.24 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 409.8, Método 2minBajopHv03.

20

**Ejemplo 108a:**

25 **((R o S) E)-1-(3-metoxi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

Segundo pico eluido:

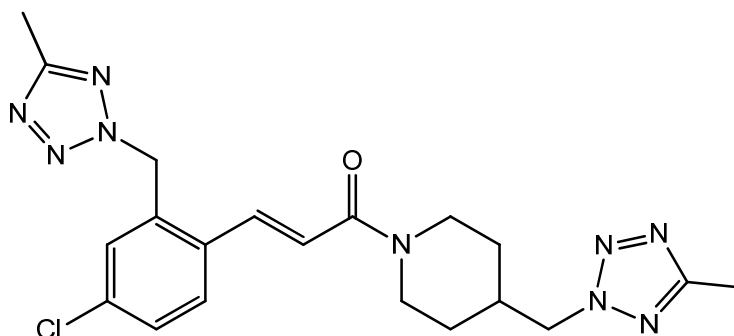
SFC - tiempo de retención = 3.68 minutos.

LC-MS: Rt = 1.24 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 409.8, Método 2minBajopHv03.

25

**Ejemplo 109:**

30 **(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



35 **Paso 1:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(hidroxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona Se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.503 mililitros, 0.861 milimoles) a una solución de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (200 miligramos, 0.718 milimoles), piperidin-4-il-metanol (comercialmente disponible) (83 miligramos, 0.718 milimoles), y trietil-amina (0.400 mililitros, 2.87 milimoles) en DCM (3 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre una mezcla de salmuera y bicarbonato de sodio saturado (1:1, 50 mililitros), y EtOAc (50 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). Los extractos

40

orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mililitros), se secaron sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

5

LC-MS: Rt = 0.94 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 376.4, Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** Metan-sulfonato de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilolil)-piperidin-4-il)-metilo La (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(hidroxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (1 gramo, 2.66 mili-moles) en DCM (10 mililitros) se enfrió hasta 0°C. Se agregó trietil-amina (0.445 mililitros, 3.19 milimoles), seguida por la adición por goteo de cloruro de metan-sulfonilo (0.249 mililitros, 3.19 milimoles). La reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y los extractos orgánicos se secaron sobre una columna de separación de fases. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

10

15

LC-MS: Rt = 1.17 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 454.2, Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

20

Al 5-metil-2H-tetrazol (comercialmente disponible) (148 mili-gramos, 1.762 milimoles) en DMF (4 mililitros), se le agregó carbonato de cesio (574 miligramos, 1.762 milimoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos. Se agregó metan-sulfonato de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilolil)-piperidin-4-il)-metilo (400 miligramos, 0.881 mili-moles) en DMF (2 mililitros), y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió entonces en agua, y se extrajo en EtOAc. La porción acuosa se retroextrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos se combinaron. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

25

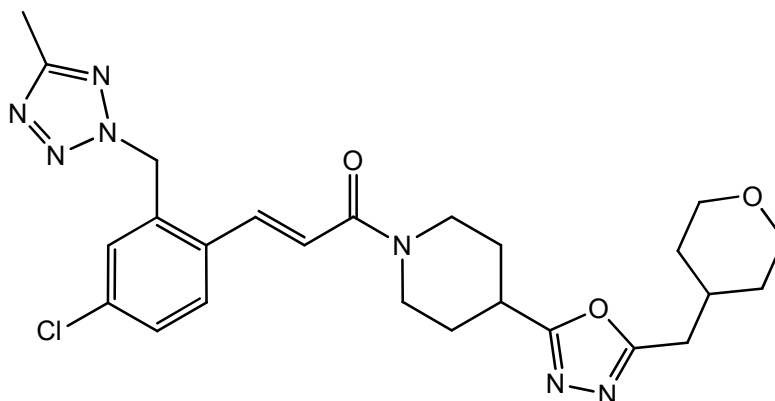
30

LC-MS: Rt = 1.19 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.3, Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 110:

35

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 100 (pasos 1 y 2) a partir de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilolil)-piperidin-4-carbohidrazida (ejemplo 94, paso 4), y ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-acético (comercialmente disponible).

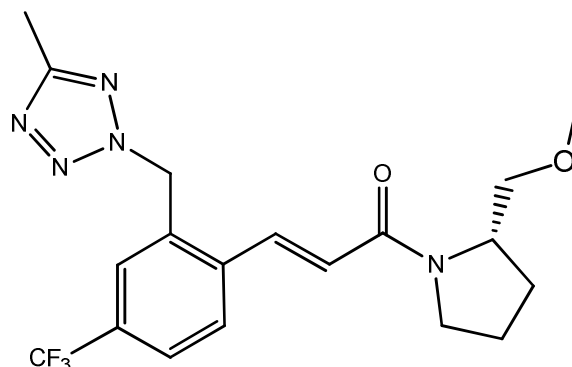
40

LC-MS: Rt = 1.15 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 512.6, Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 111:

45

**(S,E)-1-(2-(metoxi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB), y (S)-2-(metoxi-metil)-pirrolidina (comercialmente disponible).

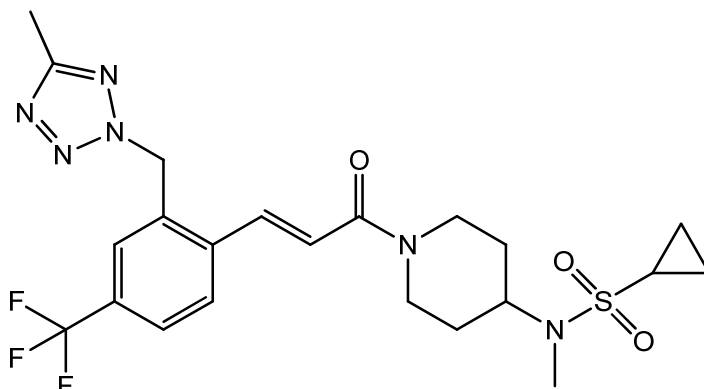
5

LC-MS: Rt = 1.29 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 410.3, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 112:**

**(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililo)-piperidin-4-il)-ciclopropan-sulfonamida**

10



Al clorhidrato de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-(metil-amino)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 84, paso 2) (131 miligramos, 0.294 milimoles) en DCM (2 mililitros), se le agregó trietil-amina (0.123 mililitros, 0.883 milimoles), seguida por cloruro de ciclopropan-sulfonilo (comercialmente disponible) (0.060 mililitros, 0.589 mili-moles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

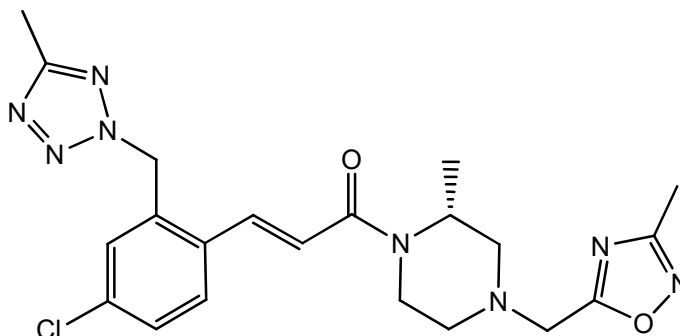
15

20 LC-MS: Rt = 1.24 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 513.6, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 114:**

**(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**





**Paso 1:** (R,E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo  
 Se agregó T3P® (al 50 por ciento en DMF) (12.57 mililitros, 21.53 milimoles) a una solución de ácido (E)-3-(4-cloro-2-  
 ((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario A) (5 gramos, 17.94 milimoles), (R)-3-metil-piperazin-1-  
 carboxilato de terbutilo (5.64 gramos, 17.94 milimoles), y trietil-amina (10.00 mililitros, 71.8 milimoles) en DCM (50  
 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en  
 bicarbonato de sodio saturado (100 mililitros), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas se  
 combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo  
 presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0  
 al 75 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt 1.36 minutos; [M-100+H]<sup>+</sup> 361.4, Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona  
 Se agregó con precaución TFA (40 mililitros) a una solución de (R,E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-  
 fenil)-acrililoil)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (7.2 gramos, 15.62 milimoles) en DCM (40 mililitros), y la  
 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó tolueno, y la mezcla se concentró bajo  
 presión reducida. La goma resultante se agitó vigorosamente en dietil-éter, y se formó un sólido blanco. El sólido se  
 recolectó mediante filtración, se lavó con dietil-éter, y se secó en el horno al vacío durante 18 horas, para proporcionar  
 el compuesto del título.

LC-MS: Rt 0.70 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 361.3, Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** (R,E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-3-metil-piperazin-1-il)-acetato de  
 terbutilo  
 Se agregó por goteo bromo-acetato de terbutilo (0.685 mililitros, 4.63 milimoles) a una mezcla de (R,E)-3-(4-cloro-2-  
 ((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (2 gramos, 4.21 milimoles), y  
 carbonato de potasio (1.281 gramos, 9.27 milimoles) en DMF (12 mililitros). La mezcla resultante se agitó a  
 temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos  
 se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo  
 presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt 1.05 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 475.5, Método 2minBajopHv03.

**Paso 4:** Ácido (R,E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-3-metil-piperazin-1-il)-acético  
 Se agregó TFA (25 mililitros) a una solución de (R,E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-  
 acrililoil)-3-metil-piperazin-1-il)-acetato de terbutilo (1.4 gramos, 2.95 milimoles) en DCM (25 mililitros), y la mezcla resultante  
 se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se trituró con dietil-  
 éter para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt 0.85 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 419.4, Método 2minBajopHv03.

**Paso 5:** (Z)-N'-(2-((R)-4-((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-3-metil-piperazin-1-il)-  
 acetoxi)-acetimidamida

Se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.418 mililitros, 0.716 milimoles) a una solución de ácido (R,E)-  
 2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrililoil)-3-metil-piperazin-1-il)-acético (250 miligramos, 0.597  
 milimoles), N-hidroxi-acetimidamida (comercialmente disponible) (44.2 miligramos, 0.597 milimoles), y trietil-amina  
 (0.333 mililitros, 2.387 milimoles) en DCM (5 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante  
 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc, y se lavó  
 con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó utilizando una columna de  
 separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante  
 cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol

en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 0.84 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 475.6, Método 2minBajopHv03.

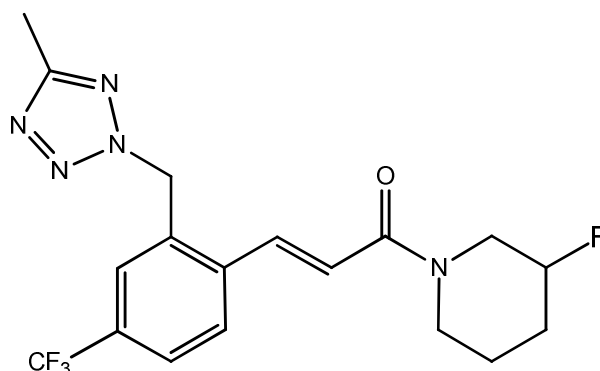
5 **Paso 6:** (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

10 A la (Z)-N'-(2-((R)-4-((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-3-metil-piperazin-1-il)-acetoxi)-acetimidamida (140 miligramos, 0.295 milimoles) en tolueno (5 mililitros), se le agregó una espátula de tamices moleculares, y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró al vacío, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

15 LC-MS: Rt = 1.14 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 457.3, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 115:**

**rac-(E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



20 Una mezcla racémica del compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y 3-fluoro-piperidina (comercialmente disponible).

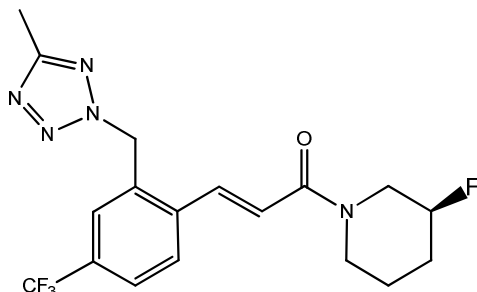
LC-MS: Rt = 1.26 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 398.3, Método 2minBajopHv03.

25 **Ejemplo 115a:**

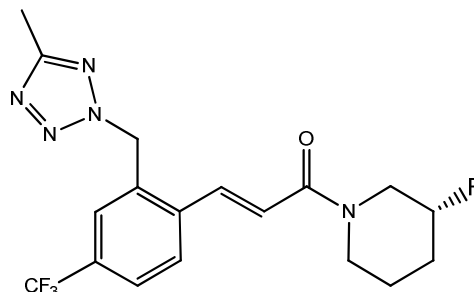
**((R o S) E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona y**

**Ejemplo 115b:**

30 **((R o S) E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



Estereoisómero (S)



Estereoisómero (R)

35 La (E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona racémica (ejemplo 115) (219 miligramos, 0.551 milimoles) se purificó mediante SFC bajo las siguientes condiciones:

DETALLES DEL MÉTODO:

Columna: Chiralpak IC, 250 x 10 milímetros, 5 micras a 35°C.

Fase móvil: 50 por ciento de isopropanol / 50 por ciento de CO<sub>2</sub>.  
 Flujo: 10 mililitros/minuto.  
 Detección: UV a 220 nanómetros.  
 Sistema: Berger Minigram SFC1.

5 **Ejemplo 115a:**  
**((R o S) E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

Segundo pico eluido:

10 SFC - tiempo de retención = 3.16 minutos.  
 LC-MS: Rt = 1.26 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 398.5, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 115b:**

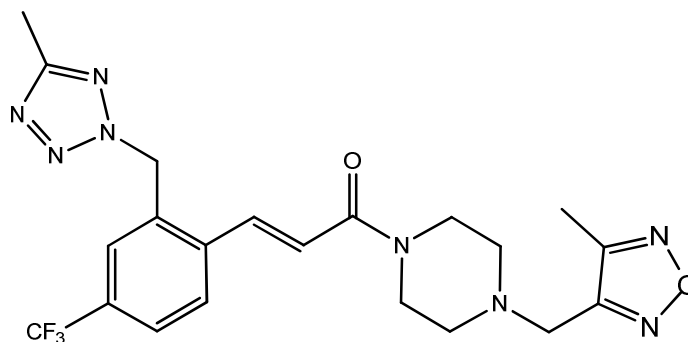
15 **((R o S) E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

Primer pico eluido:

SFC - tiempo de retención = 3.04 minutos.  
 Pico 1 = 103 miligramos (3.04 minutos).  
 LC-MS: Rt = 1.26 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 398.6, Método 2minBajopHv03.

20 **Ejemplo 116:**

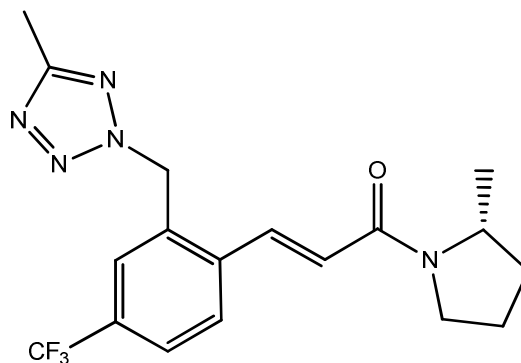
**(E)-1-(4-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



25 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y 3-metil-4-(piperazin-1-il)-metil-1,2,5-oxadiazol (disponible comercialmente).

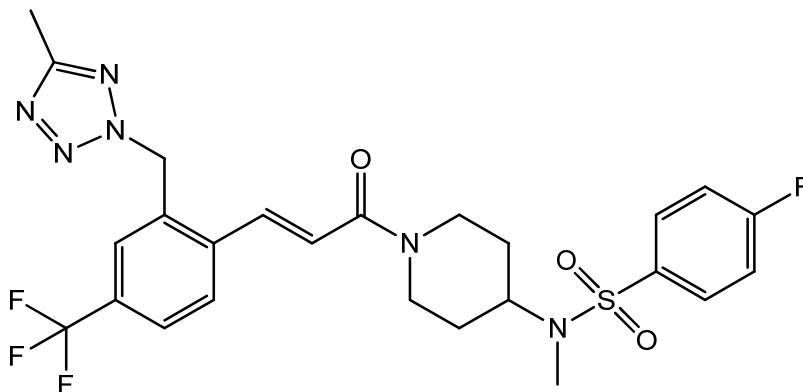
LC-MS: Rt = 3.79 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 477.3, Método 8minBajopHv01.

30 **Ejemplo 117:**  
**(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



35 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y (R)-2-metil-pirrolidina (comercialmente disponible).

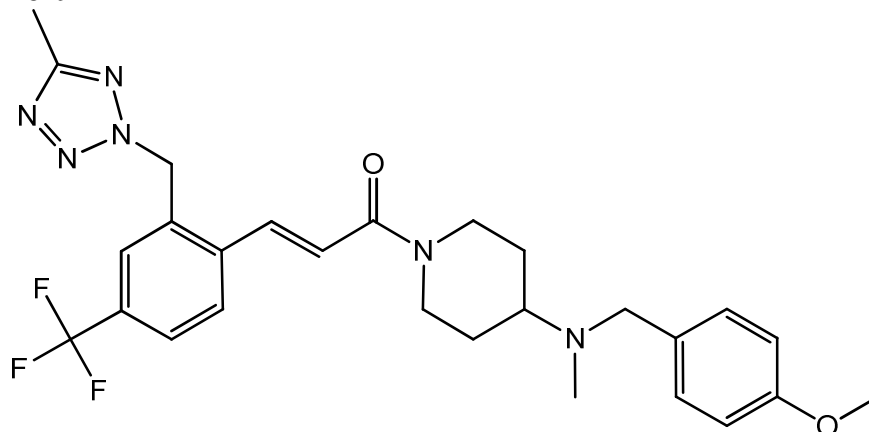
LC-MS: Rt = 1.29 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 379.8, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 118:****(E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloi)-piperidin-4-il)-bencen-sulfonamida**

5 A la (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-(metil-amino)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 84, paso 2) (131 miligramos, 0.294 milimoles) en DCM (2 mililitros), se le agregó trietil-amina (0.123 mililitros, 0.883 milimoles), seguida por cloruro de 4-fluoro-bencen-1-sulfonilo (comercialmente disponible) (115 miligramos, 0.589 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con DCM, y se lavó con agua, y la porción orgánica se secó sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

10 LC-MS: Rt = 1.38 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 567.3, Método 2minBajopHv03.

15

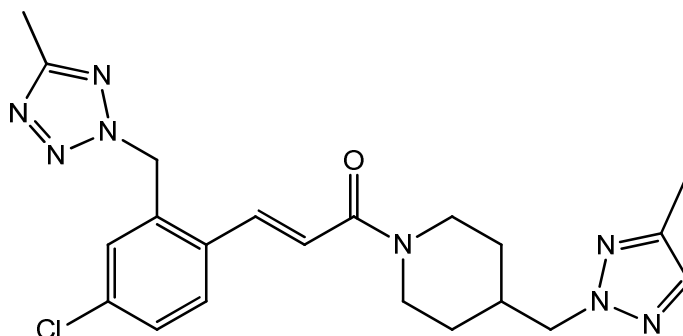
**Ejemplo 119:****(E)-1-(4-((4-metoxi-bencil)(metil)-amino)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 89 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-(metil-amino)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 84, paso 2), y 4-metoxi-benzaldehído (comercialmente disponible).

25 LC-MS: Rt = 0.91 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 529.5, Método 2minBajopHv03.

30

**Ejemplo 120:****(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

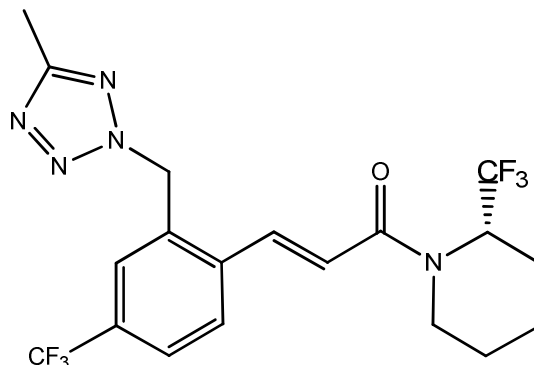


Al 4-metil-1H-1,2,3-triazol (comercialmente disponible) (128 miligramos, 1.536 milimoles) en DMF (5 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (al 60 por ciento en aceite mineral) (66.5 miligramos, 1.664 milimoles), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se agregó metan-sulfonato de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-metilo (ejemplo 109, paso 2) (581 miligramos, 1.280 milimoles), y la mezcla se calentó a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en EtOAc, y se lavó con un exceso de agua, salmuera, y se secó sobre un separador de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohehexano, seguido por metanol al 10 por ciento en EtOAc, proporcionó el compuesto del título.

LCMS: Rt = 1.23 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 441.5, Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 121:

(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-(trifluoro-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

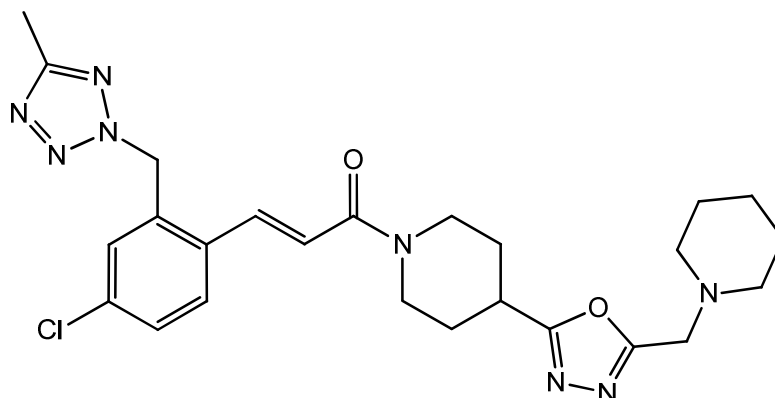


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y (S)-2-(trifluoro-metil)-piperidina (comercialmente disponible).

LC-MS: Rt = 1.45 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 448.2, Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 122:

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(piperidin-1-il-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 100 (pasos 1 y 2), a partir de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-carbohidrazida (ejemplo 94, paso 4), y ácido 2-(piperidin-1-il)-acético (comercialmente disponible).

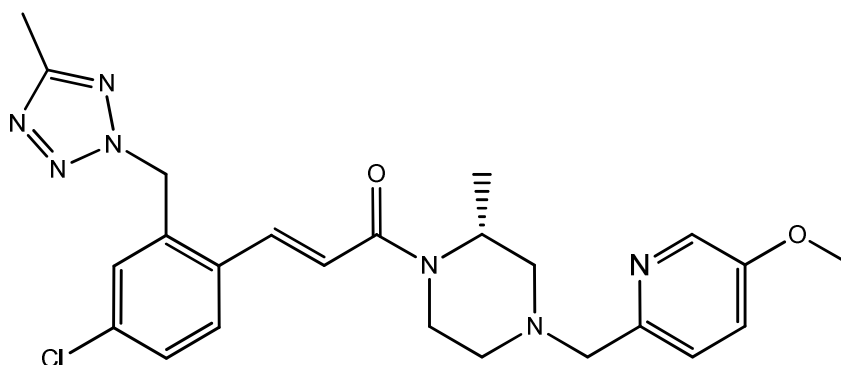
5

LC-MS: Rt = 0.78 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 511.4, Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 123:

**(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-piridin-2-il)-metil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

10



**Paso 1:** (R,E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo. Al ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil (Intermediario A) (1.29 gramos, 4.63 milimoles) en NMP (15 mililitros), se le agregó HATU (2.112 gramos, 5.55 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó (R)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (0.927 gramos, 4.63 milimoles), seguido por DIPEA (1.617 mililitros, 9.26 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

15

20

LC-MS: Rt = 1.23 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 461.3, Método 2minBajopH.

**Paso 2:** (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

25

Al (R,E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.1 gramos, 4.56 milimoles) en DCM (22 mililitros), se le agregó TFA (4.21 mililitros, 54.7 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

30

LC-MS: Rt = 2.40 minutos; [M+H]<sup>+</sup> = 361.6, Método 10minBajopH.

**Paso 3:** (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-piridin-2-il)-metil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

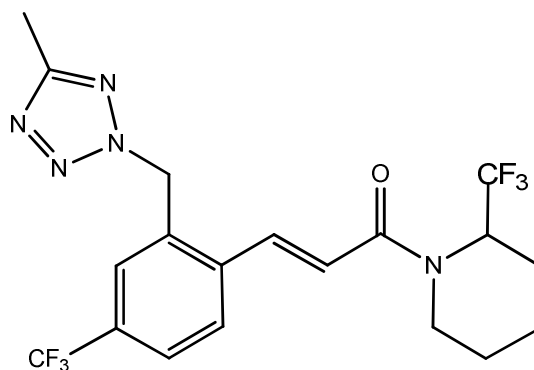
35

El compuesto del título se preparó utilizando un método similar a aquél del ejemplo 89 a partir de (R,E)-3-(4-cloro-2-

((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (paso 2), y 5-metoxi-picolinaldehído (comercialmente disponible).

LC-MS: Rt = 3.04 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 482.6, Método 10minBajopH.

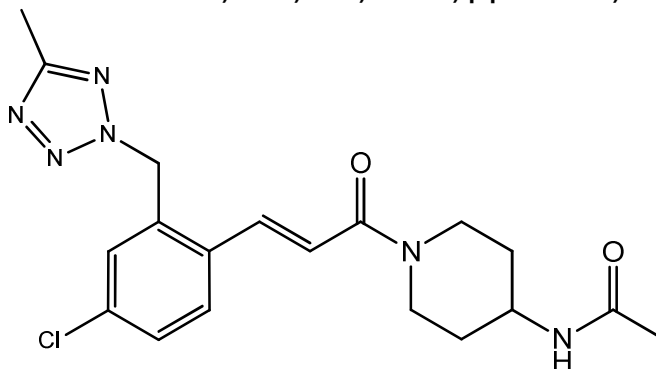
5 **Ejemplo 124:**  
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-(trifluoro-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



10 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y 2-(trifluoro-metil)-piperidina (comercialmente disponible).

LC-MS: Rt = 1.47 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 448.2, Método 2minBajopHv03.

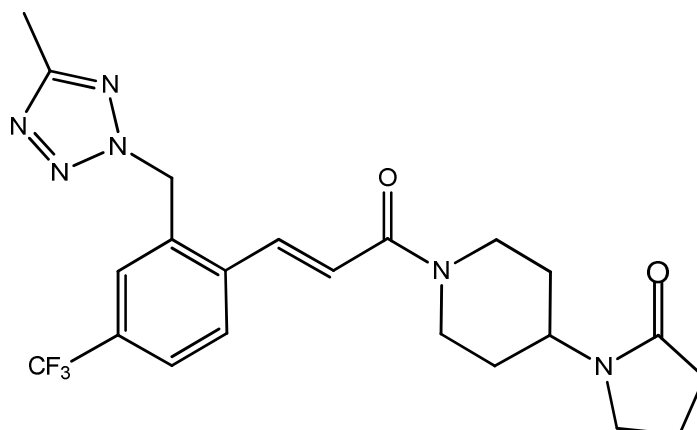
15 **Ejemplo 125:**  
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-acetamida



20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y N-(piperidin-4-il)-acetamida (comercialmente disponible).

LC-MS: Rt = 0.97 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 403.3, Método 2minBajopH.

25 **Ejemplo 126:**  
(E)-1-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y 1-(piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona (comercialmente disponible).

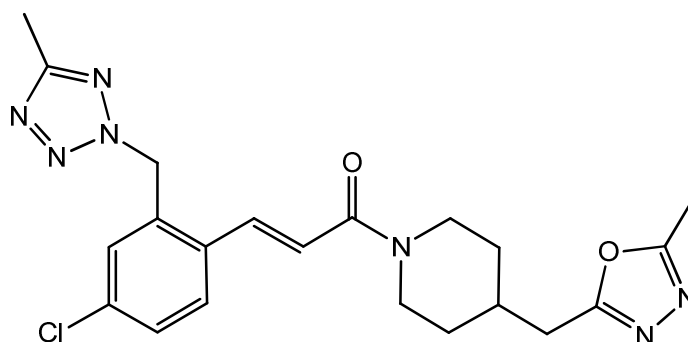
5

LC-MS: Rt = 3.55 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 463.4, Método 8minBajopHv01.

#### Ejemplo 127:

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

10



Paso 1: (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-acetato de etilo

Al ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (700 miligramos, 2.51 milimoles) en NMP (10 mililitros), se le agregó HATU (1146 miligramos, 3.01 milimoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó 2-(piperidin-4-il)-acetato de etilo (comercialmente disponible) (430 miligramos, 2.51 milimoles), seguido por DIPEA (1.316 mili-litros, 7.54 milimoles), y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secaron sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

20

LC-MS: Rt = 1.19 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 432.6, Método 2minBajopH.

25

Paso 2: Ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-acético

Al (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-il)-acetato de etilo (813 miligramos, 1.882 mili-moles) en THF (9 mililitros), se le agregó hidróxido de sodio 2M (2.82 mililitros, 5.65 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se basificó a un pH de 14, utilizando hidróxido de sodio 2M, y la solución acuosa resultante se lavó con EtOAc. La porción acuosa se acidificó a un pH de 1, utilizando HCl 1M, y el sólido resultante se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

30

LC-MS: Rt = 0.99 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 404.4, Método 2minBajopH.

35



**Paso 3:** (E)-N'-acetil-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-aceto-hidrazida  
 Al ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-acético (200 miligramos, 0.495 mili-moles) en NMP (3 mililitros), se le agregó HATU (226 miligramos, 0.594 milimoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó aceto-hidrazida (36.7 miligramos, 0.495 milimoles), seguida por DIPEA (0.259 mililitros, 1.486 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se vertió en agua, seguido por la adición de EtOAc, en cuyo punto, se precipitó un producto. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título.

10 LC-MS: Rt = 0.89 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 460.6, Método 2minBajopH.

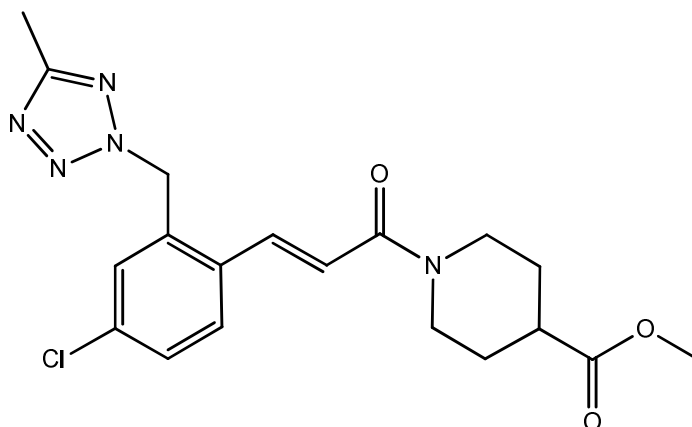
**Paso 4:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

15 A la (E)-N'-acetil-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-aceto-hidrazida (150 miligramos, 0.326 milimoles) en DCM (10 mililitros), se le agregaron DIPEA (0.342 mililitros, 1.957 mili-moles), trifenil-fosfina enlazada con polímero (233 miligramos, 0.489 milimoles), y hexacloro-etano (232 miligramos, 0.978 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol al 10 por ciento en EtOAc, proporcionó el compuesto del título.

20 LC-MS: Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.6, Método 2minBajopH.

**Ejemplo 128:**

25 **(E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxilato de metilo**

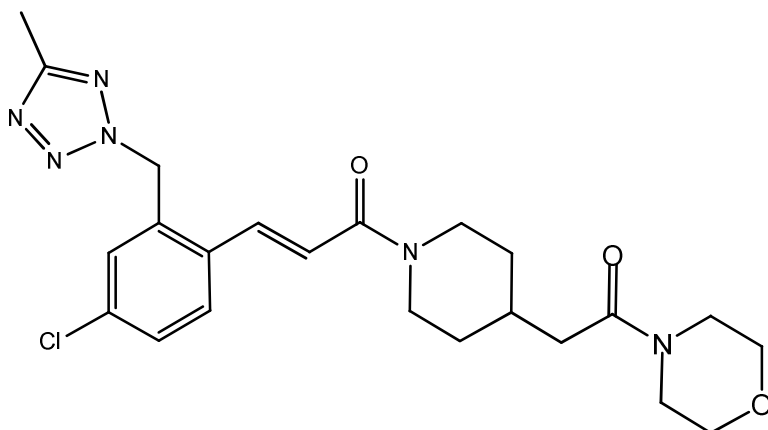


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el protocolo para el ejemplo 123, paso 1.

30 LC-MS: Rt = 1.08 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 404.6, Método 2minBajopH.

**Ejemplo 129:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-morfolin-2-oxo-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

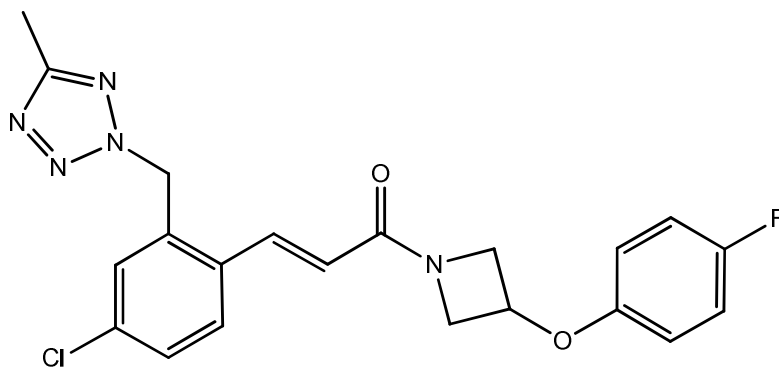


Al ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilil)-piperidin-4-il)-acético (ejemplo 127, paso 2) (100 miligramos, 0.248 milimoles) en NMP (2 mililitros), se le agregó HATU (113 miligramos, 0.297 milimoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó morfina (0.022 mililitros, 0.248 milimoles), seguida por DIPEA (0.130 mililitros, 0.743 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secaron sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol al 10 por ciento en EtOAc, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 3.99 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 473.7, Método 10minBajopH.

**Ejemplo 130:**

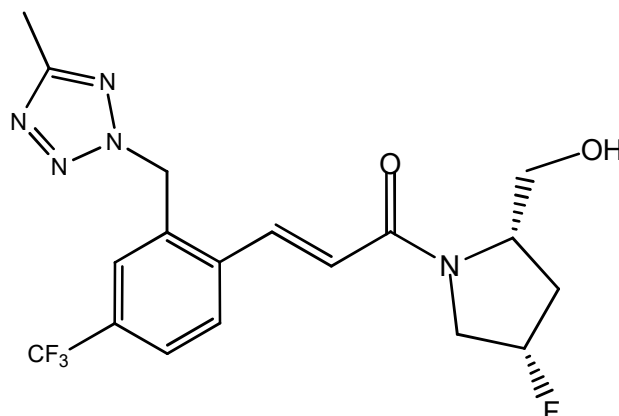
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(4-fluoro-fenoxi)-azetidín-1-il)-prop-2-en-1-ona**



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 123, paso 1, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (comercialmente disponible); LC-MS: Rt = 1.21 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 428.1, Método 2minBajopH.

**Ejemplo 131:**

**(E)-1-((2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



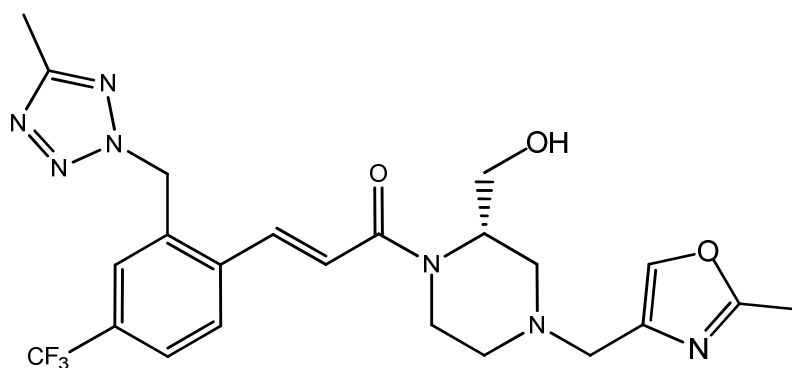
Al ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB)(250 miligramos, 0.801 mili-moles) en NMP (2 mililitros), se le agregó HATU (365 miligramos, 0.961 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó ((2S,4S)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-metanol (comercialmente disponible) (95 miligramos, 0.801 mili-moles), seguido por DIPEA (0.420 mililitros, 2.402 milimoles), y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secaron utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1.11 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 414.2, Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11-7.94 (1H, multiplete), 7.91-7.75 (3H, multiplete), 7.17-6.91 (1H, multiplete), 6.11 (2H, s), 5.49-5.23 (1H, multiplete), 5.10-4.85 (1H, multiplete), 4.38-4.18 (1H, multiplete), 4.00-3.73 (2H, multiplete), 3.53-3.36 (2H, multiplete), 2.42 (3H, s), 2.36-2.12 (2H, multiplete).

#### Ejemplo 132:

(S,E)-1-(2-(hidroxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona



Paso 1: (S,E)-3-(hidroxi-metil)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrililoil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Al ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB) (100 miligramos, 0.320 mili-moles) en NMP (1.5 mililitros), se le agregó HATU (146 miligramos, 0.384 milimoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó (S)-3-(hidroxi-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (69.3 mili-gramos, 0.320 milimoles), seguido por DIPEA (0.168 mililitros, 0.961 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. Los materiales orgánicos se lavaron con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secaron utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1.30 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 511.3, Método 2minAltopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12-7.98 (1H, multiplete), 7.90-7.72 (3H, multiplete), 7.22 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.90 (1H, a), 4.56-3.74 (4H, multiplete), 3.45 (2H, a), 3.06-2.74 (3H multiplete), 2.42 (3H, s), 1.42 (9H, s).

**Paso 2:** (S,E)-1-(2-(hidroxi-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

Al (S,E)-3-(hidroxi-metil)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (383 miligramos, 0.750 milimoles) en DCM (4 mililitros), se le agregó TFA (0.694 mililitros, 9.00 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 0.75 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 411.0, Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** (S,E)-1-(2-(hidroxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

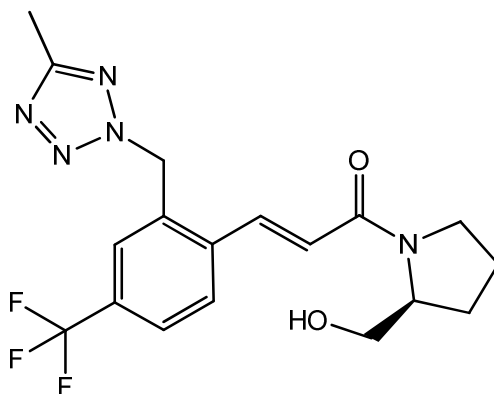
A la (S,E)-1-(2-(hidroxi-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (487 microlitros, 0.244 milimoles) en metanol (443 microlitros), se le agregaron ácido acético (44.3 microlitros) y 2-metil-oxazol-4-carbaldehído (comercialmente disponible) (27.1 miligramos, 0.244 milimoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó 2-picolina-borano (41.3 miligramos, 0.390 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS 2: Rt = 0.85 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 506.4, Método 2minBajopHv03.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11-7.96 (1H multiplete), 7.88-7.66 (4H, multiplete), 7.21 (1H, d), 6.1-(2H, s), 4.86-4.66 (1H, multiplete), 4.54-3.90 (2H, multiplete), 3.77-3.49 (2H, multiplete), 3.45-3.44 (2H, a), 3.00 a 2.73 (2H, multiplete), 2.41 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.10-1.86 (3H, multiplete).

### Ejemplo 133:

**(S,E)-1-(2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

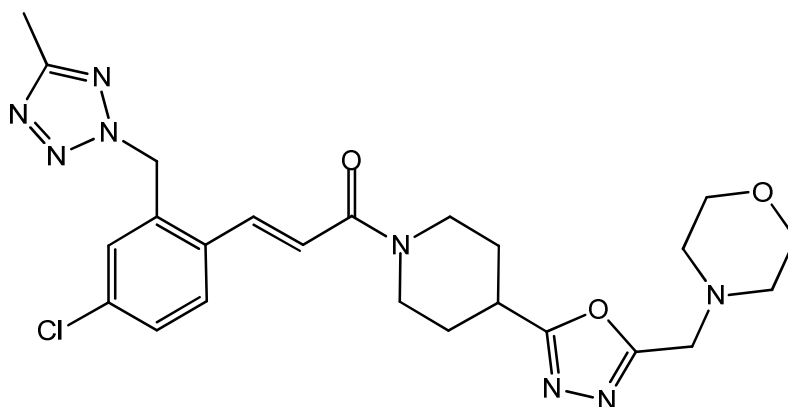


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 129 a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilico (Intermediario AB) y (S)-pirrolidin-2-il-metanol (comercialmente disponible).

LC-MS: Rt = 1.15 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 396.5, Método 2minBajopHv03.

### Ejemplo 134:

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(morfolin-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

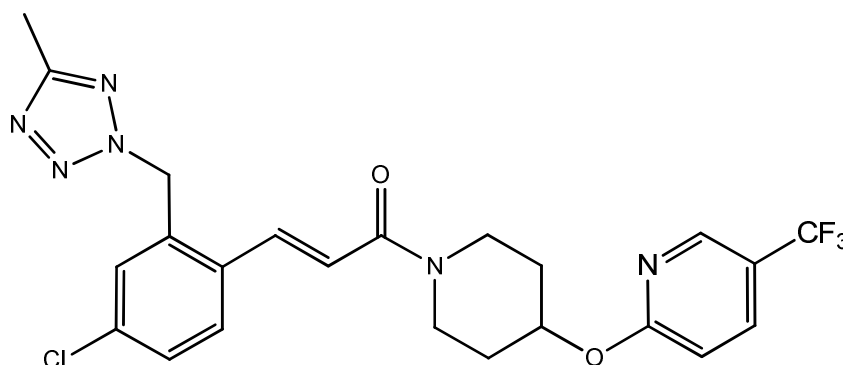


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 127, pasos 1 a 4, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y piperidin-4-carboxilato de metilo.

5 LC-MS: Rt = 0.86 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 513.5, Método 2minBajopH.

**Ejemplo 135:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-oxi)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



10 Paso 1: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona  
Al ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (1 gramo, 3.59 milimoles) en NMP (16 mililitros), se le agregó HATU (1.637 gramos, 4.31 milimoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó piperidin-4-ol (comercialmente disponible) (0.363 gramos, 3.59 milimoles), seguido por DIPEA (1.253 mililitros, 7.18 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secaron sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

20 LC-MS: Rt = 0.92 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 362.2, Método 2minBajopH.

Paso 2: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-oxi)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

25 A la trifenil-fosfina enlazada con polímero (461 miligramos, 1.382 milimoles) en DCM (5528 microlitros) a 0°C, se le agregó azodicarboxilato de dierbutilo (255 miligramos, 1.106 milimoles), seguido por 5-(trifluoro-metil)-piridin-2-ol (disponible comercialmente) (45.1 miligramos, 0.276 milimoles), y (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (100 miligramos, 0.276 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró al vacío, y el solvente se removió bajo presión reducida. Se agregó TFA (1 mililitro) al filtrado, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se diluyó en DCM, y se lavó con HCl (1M). La porción orgánica se secó sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa bajo las siguientes condiciones:

35 Ejecución de preparación, gradiente del 50 al 98 por ciento, bajo pH, 8.5 minutos, único disparador UV.

Waters Sunfire C18, 150 x 30 milímetros, 5 micras.

A = TFA al 0.1 por ciento en agua, B = TFA al 0.1 por ciento en MeCN.

5 De 0.0 a 0.5 minutos con el 50 por ciento de B, 30 mililitros/ minuto.

De 0.5 a 1.0 minutos con el 50 por ciento de B, de 30 a 50 mililitros/minuto.

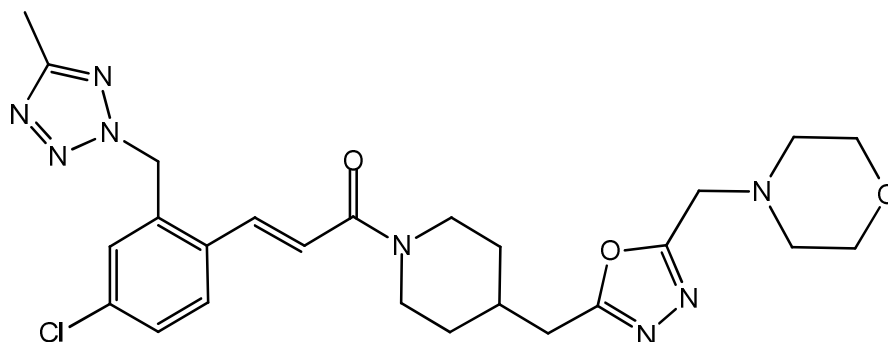
10 De 1.0 a 7.25 minutos con el 50 al 98 por ciento de B, de 7.25 a 8.3 minutos con el 98 por ciento de B, de 8.3 a 8.5 minutos con el 98 al 50 por ciento de B, 50 mililitros/minuto.

Las fracciones del producto se concentraron bajo un alto vacío, para proporcionar el compuesto del título.

15 LC-MS: Rt = 5.85 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 507.6, Método 10minBajopH.

**Ejemplo 136:**

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-(morfolin-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

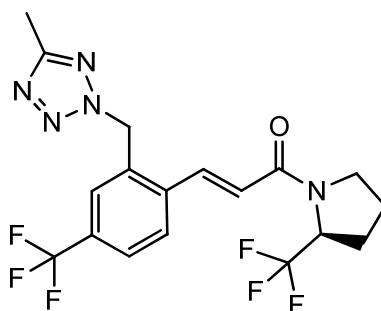


20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 127 (pasos 3 y 4) a partir de ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilol)-piperidin-4-il)-acético (ejemplo 127, paso 2), y 2-morfolino-aceto-hidrazida (comercialmente disponible).

25 LC-MS: Rt = 3.5 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 527.3, Método 10minBajopH.

**Ejemplo 137:**

**(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-(trifluoro-metil)-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

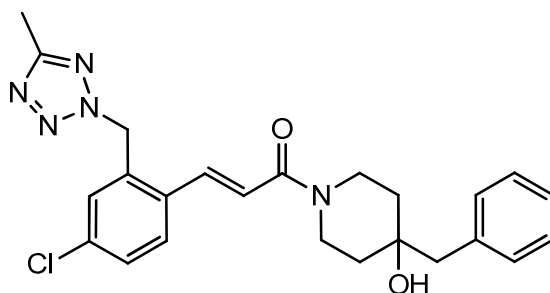


30 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 123, paso 1, a partir de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y (S)-2-(trifluoro-metil)-pirrolidina (disponible comercialmente).

35 LC-MS: Rt = 1.15 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 396.5, Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 138:**

**(E)-1-(4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona - N**

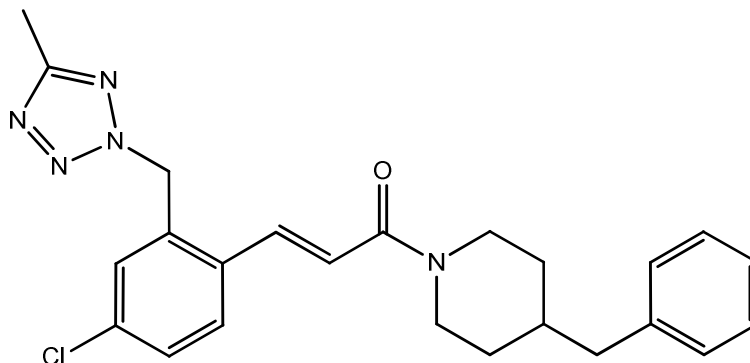


Al 4-bencil-piperidin-4-ol en DMA (1 mililitro), se le agregó trietil-amina (30 microlitros, 0.200 milimoles), seguida por una solución previamente agitada de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (0.1 milimoles), y HATU (0.120 milimoles) en DMA (1 mililitro). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se secó bajo un alto vacío. Se agregó al residuo DMSO (1 mililitro), y la purificación del producto crudo mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1.19 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 452.18, Método 2minBajopHv01.

#### Ejemplo 139:

**(E)-1-(4-bencil-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**

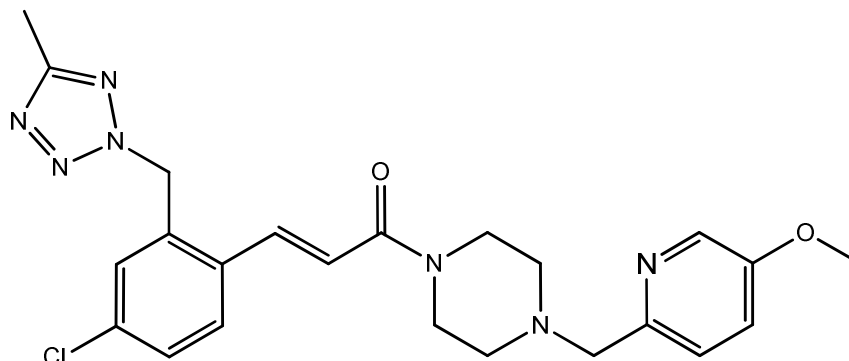


El compuesto del título se preparó de una manera análoga al ejemplo 138, a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A), y 4-bencil-piperidina (comercialmente disponible).

LC-MS: Rt = 1.37 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 436.2, Método 2minBajopH.

#### Ejemplo 140.1:

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-piridin-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



#### Paso 1: 4-acriloil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Al piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1 gramo, 5.37 milimoles) en DCM (10 mililitros), se le agregaron cloruro de acrililo (0.512 mililitros, 6.44 milimoles), y DIPEA (1.875 mililitros, 10.74 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio, y el producto se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título. El

producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**Paso 2:** (E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Al 2-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol (Intermediario A, paso 1) (1 gramo, 3.48 milimoles), y 4-acriloil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (0.836 gramos, 3.48 milimoles) en DMF (10 mililitros), bajo nitrógeno, se les agregaron bis-(tri-terbutil-fosfina)-paladio(0) (0.177 gramos, 0.348 milimoles), y trietil-amina (0.969 mililitros, 6.96 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas, y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se agregó a agua, y se extrajo con EtOAc:Et<sub>2</sub>O (400 mililitros : 100 mililitros). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1.22 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 447.3, Método 2minBajopH.

**Paso 3:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

Al (E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (477 miligramos, 1.067 milimoles) en DCM (5 mililitros), se le agregó TFA (0.493 mililitros, 6.40 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó una porción adicional de TFA (0.493 mililitros, 6.40 milimoles), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 0.94 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 347.2, Método 2minBajopH.

**Paso 4:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-piridin-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

A la (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (750 miligramos, 2.163 milimoles) en metanol (19.700 mililitros), se le agregaron ácido acético (1.970 mililitros), y 5-metoxi-picolinaldehído (comercialmente disponible) (445 miligramos, 3.24 milimoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó 2-picolina-borano (367 miligramos, 3.46 milimoles), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

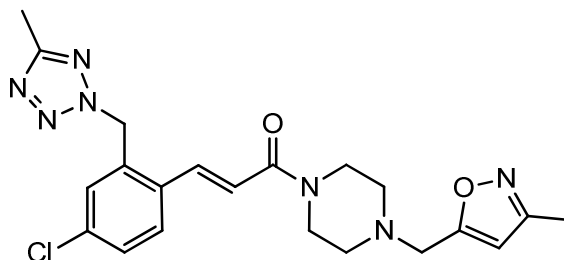
LC-MS: Rt = 2.84 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 468.6, Método 10minBajopH.

#### Ejemplos 140.2 a 140.9

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante un método similar a aquél del ejemplo 140.1 a partir de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 140.1, paso 3), y el aldehído comercialmente disponible apropiado:

#### Ejemplo 140.2:

**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((3-metil-isoxazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

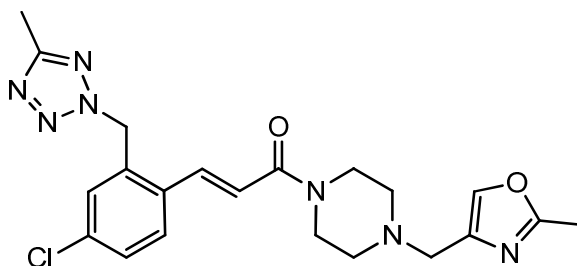


LC-MS: Rt = 1.06 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.3, Método 2minBajopHv01.

#### Ejemplo 140.3:

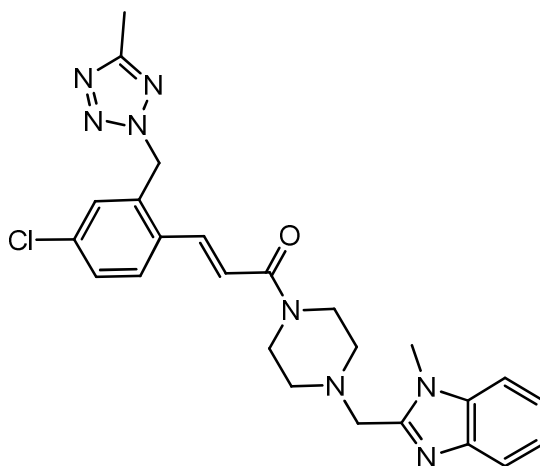
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**





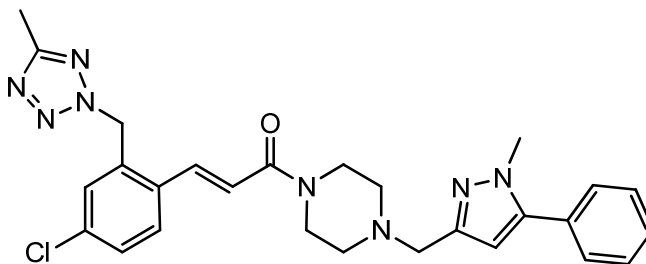
LC-MS: Rt = 0.71 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 442.5, Método 2minBajopHv01.

- 5 **Ejemplo 140.4:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-1H-benzo-[d]-imidazol-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



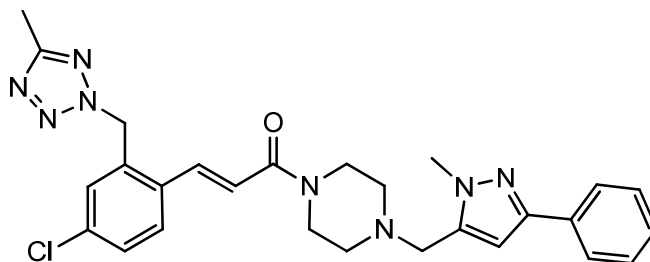
LC-MS: Rt = 1.13 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 491.3, Método 2minBajopHv01.

- 10 **Ejemplo 140.5:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



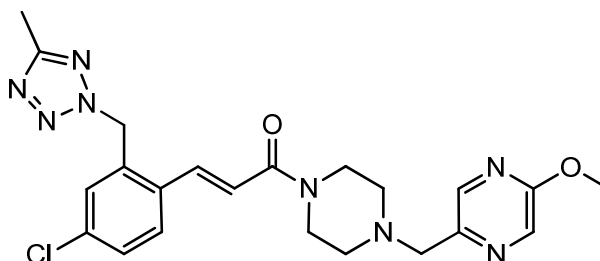
LC-MS: Rt = 1.20 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 516.22, Método 2minBajopHv01.

- 15 **Ejemplo 140.6:**  
**(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**



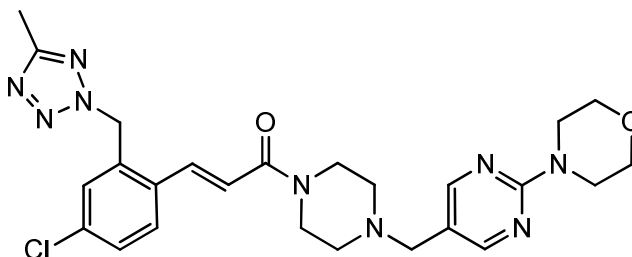
LC-MS: Rt = 1.24 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 517.3, Método 2minBajopHv01.

- 5 **Ejemplo 140.7:**  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-pirazin-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona



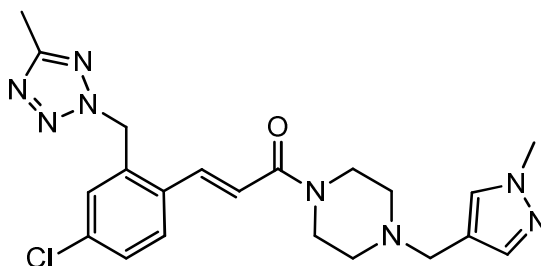
LC-MS: Rt = 1.09 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 468.18, Método 2minBajopHv01.

- 10 **Ejemplo 140.8:**  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-morfolin-pirimidin-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona



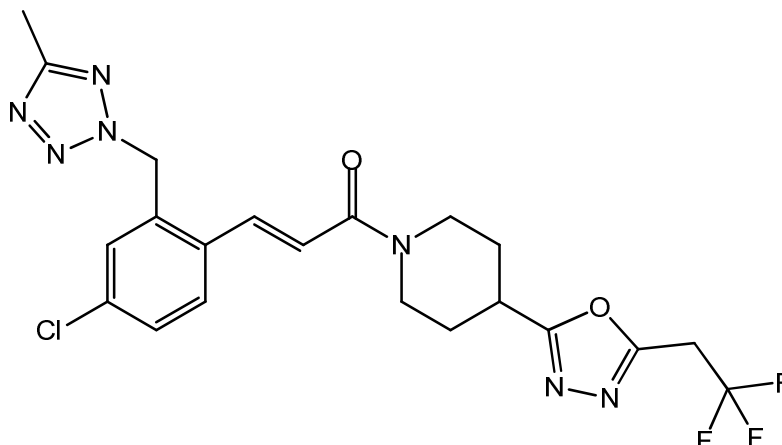
LC-MS: Rt = 1.10 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 524.3, Método 2minBajopHv01.

- 15 **Ejemplo 140.9:**  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona



- 20 LC-MS: Rt = 0.69 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 441.5, Método 2minBajopHv01.

**Ejemplo 141:**  
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 100 (pasos 1 y 2) a partir de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carbohidrazida (ejemplo 94, paso 4), y ácido 3,3,3-trifluoro-propanoico (comercialmente disponible).

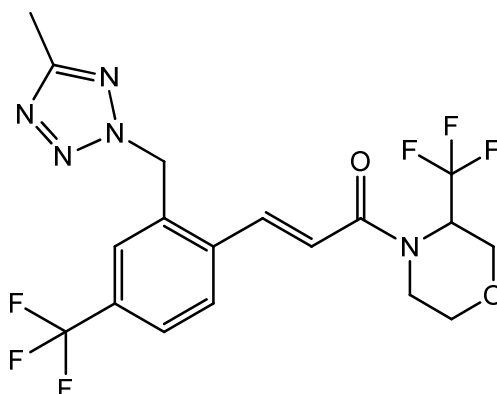
5

LC-MS: Rt = 1.22 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 496.3, Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 142:

(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(3-(trifluoro-metil)-morfolino)-prop-2-en-1-ona

10



Al ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (200 miligramos, 0.641 mili-moles) en DCM (4 mililitros), se le agregó 1 gota de DMF, seguida por cloruro de oxalilo (0.067 mililitros, 0.769 milimoles) por goteo. La solución se agitó durante 15 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con DCM (4 mililitros), y el exceso de trietil-amina se agregó por goteo, seguida por 3-(trifluoro-metil)-morfolina (123 miligramos, 0.641 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, y los materiales orgánicos se secaron sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

15

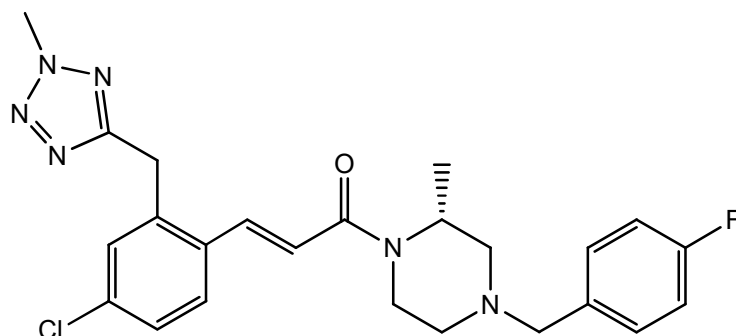
20

LC-MS: Rt = 1.30 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 450.5, Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 143:

(R,E)-3-(4-cloro-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

25



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 41, paso 2, a partir de (R)-1-(4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (Intermediario GA), y 5-(2-bromo-5-cloro-bencil)-2-metil-2H-tetrazol (Intermediario M).

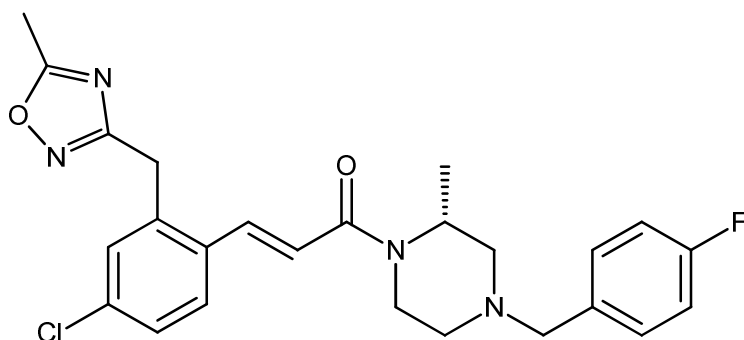
5

LC MS: Rt 0.88 minutos; MS m/z 469.5, 471.6 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

#### Ejemplo 144:

**(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona**

10



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 41, paso 2, a partir de 3-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (Intermediario N), y (R)-1-(4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona (Intermediario GA).

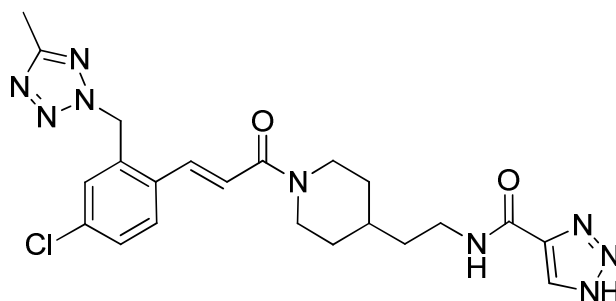
15

LCMS: Rt 0.90 minutos; MS m/z 469.5, 471.5 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

#### Ejemplo 145:

**(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida**

20



Paso 1: (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-carbamato de terbutilo A una solución de 2-(piperidin-4-il)-etil-carbamato de terbutilo (500 miligramos, 2.190 milimoles), ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilóico (Intermediario A) (600 mili-gramos, 2.2 milimoles), y DIPEA (1.5 mililitros, 8.6 milimoles) en DCM (20 mililitros), se le agregó T3P®, solución al 50 por ciento en EtOAc (2.5 mililitros, 4.3 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó T3P® adicional, solución al 50 por ciento en EtOAc (0.25 mililitros, 0.43 milimoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente.

25

La mezcla se diluyó con DCM, y se lavó con una solución acuosa de NaOH 2M. La capa de DCM se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 25 al 100 por ciento de EtOAc en isohexanos, para proporcionar el compuesto del título (1.03 gramos).

5 LC-MS: Rt = 1.23 minutos;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  489.3 y 491.5 Método 2minBajopHv01.

**Paso 2:** (E)-1-(4-(2-amino-etil)-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona  
Una solución del (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-carbamato de terbutilo (ejemplo 145, paso 1) (550 miligramos, 1.13 milimoles) en TFA (5 mililitros, 65 milimoles) y en DCM (5 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió al vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM, y se lavó con una solución de NaOH 2M. La capa de DCM se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (428 miligramos).

15 LC-MS: Rt = 0.70 minutos;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  389.3 y 391.3; Método 2minBajopHv01.

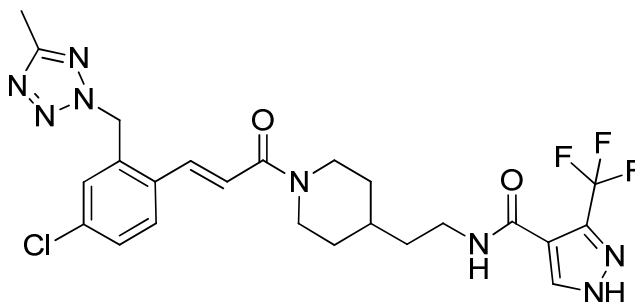
**Paso 3:** (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

A una solución de (E)-1-(4-(2-amino-etil)-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 145, paso 2) (53 miligramos, 0.136 milimoles), DIPEA (0.095 mililitros, 0.545 milimoles), y ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (17 miligramos, 0.150 milimoles) en DMF (2 mililitros), se le agregó T3P®, solución al 50 por ciento en EtOAc (0.159 mililitros, 0.273 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó agua (0.5 mililitros), y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título.

25 LC-MS: Rt 1.01 minutos;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  484.6 Método 2minBajopHv01.

#### Ejemplo 146:

**(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

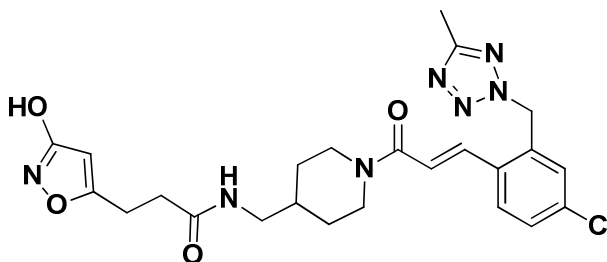


30 El ejemplo 146 se preparó mediante un método similar a aquél del ejemplo 145, a partir de (E)-1-(4-(2-amino-etil)-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 145, paso 2), y el ácido comercialmente disponible.

35 LC-MS: Rt 1.10 minutos; MS m/z 551.6 (M+H)<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

#### Ejemplo 147:

**(E)-N-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-metil)-3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-propanamida**



40 **Paso 1:** 4-((3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-propanamido)-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo  
A una solución de ácido 3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-propanoico (300 miligramos, 1.9 milimoles) en DMF (7 mililitros), se

le agregó DIPEA (0.667 mililitros, 3.8 milimoles), seguida por COMU (hexafluoro-fosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxo-etiliden-amino-oxi)-dimetil-amino-morfolino)]-uronio) (981 miligramos, 2.3 milimoles), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos; entonces se agregó 1-BOC-4-(amino-metil)-piperidina (409 miligramos, 1.9 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en HCl acuoso 0.2M (200 mililitros). Esto se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). Los extractos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (100 mililitros), y se trató con NaOH 2M (50 mililitros). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla se acidificó con ácido cítrico y los materiales orgánicos se removieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con del 25 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título; LCMS Rt = 0.91 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 354.5 Método 2minBajopHv01.

**Paso 2:** 3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-N-(piperidin-4-il-metil)-propanamida

A una solución de 4-((3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-propanamido)-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (ejemplo 147, paso 1) (539 miligramos, 1.525 milimoles) en EtOAc (15 mililitros), se le agregó HCl 4N en dioxano (15 mililitros, 60.0 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 0.58 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 254.5; Método 2minBajopHv01.

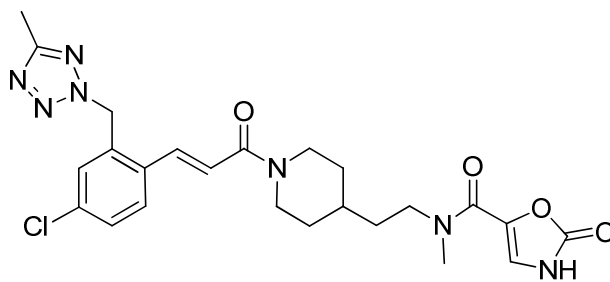
**Paso 3:** (E)-N-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-metil)-3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-propanamida

A una solución de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (96 miligramos, 0.345 milimoles), y 3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-N-(piperidin-4-il-metil)-propanamida (ejemplo 147, paso 2) (100 miligramos, 0.345 milimoles) en DMF (2 mililitros), se le agregó DIPEA (0.241 mililitros, 1.380 milimoles), y T3P® al 50 por ciento en DMF (0.403 mililitros, 0.690 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron DIPEA (0.241 mililitros, 1.380 milimoles), y T3P® al 50 por ciento en DMF (0.403 mililitros, 0.690 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas; la solución se concentró al vacío y se diluyó con agua (10 mililitros). Ésta se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). Los extractos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con [AcOH al 1 por ciento en EtOAc]/isohexanos, para proporcionar el compuesto del título.

LCMS; Rt = 0.96 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 514.5 y 516.4; Método 2minBajopHv01.

**Ejemplo 148:**

**(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxamida**



**Paso 1:** Ácido 2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxílico

A una solución de 2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxilato de etilo (300 miligramos, 1.91 milimoles) en THF (5 mililitros), se le agregó una solución de LiOH.H<sub>2</sub>O (176 miligramos, 4.2 milimoles) en agua (5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución de LiOH.H<sub>2</sub>O (88 miligramos, 2.1 milimoles) en agua (1 mililitro), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos adicionales.

Se agregó una porción adicional de LiOH.H<sub>2</sub>O (88 miligramos, 2.1 milimoles) en agua (1 mililitro), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió al vacío. Al residuo se le agregó HCl 4M en dioxano (6 mililitros, 24 milimoles). El solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 0.26 minutos; [M-H]<sup>-</sup> 128.4; Método 2minBajopHv01.

**Paso 2:** 4-(2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 2-(piperidin-4-il)-etil-carbamato de terbutilo (2.965 gramos, 12.99 milimoles), y DIPEA (9.07 mililitros, 51.9 milimoles) en DCM (60 mililitros), se le agregó una solución de cloro-formato de bencilo (2.326 gramos, 13.63 milimoles) en DCM (15 mililitros). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre agua y se diluyó con DCM. La capa de DCM se separó y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt 1.32 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 363.7; Método 2minBajopHv01.

Paso 3: 4-(2-((terbutoxi-carbonil)(metil)-amino)-etil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo

5 A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento en aceite mineral) (0.225 gramos, 5.62 milimoles) en DMF (10 mililitros) a 0°C, se le agregó 4-(2-((terbutoxi-carbonil)(metil)-amino)-etil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (ejemplo 148, paso 2) (1.018 gramos, 2.81 milimoles) como una solución en DMF (12 mililitros). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos, y la mezcla resultante se trató con una solución de yoduro de metilo (0.439 mililitros, 7.02 milimoles) en DMF (3 mililitros). La mezcla resultante se agitó a 0°C, y entonces se dejó calentar gradualmente durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua, y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se lavaron 3 veces con agua, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt 1.32 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 363.7; Método 2minBajopHv01.

15 Paso 4: Metil-(2-(piperidin-4-il)-etil)-carbamato de terbutilo

A una solución de 4-(2-((terbutoxi-carbonil)(metil)-amino)-etil)-piperidin-1-carboxilato de bencilo (ejemplo 148, paso 3) (1.08 gramos, 2.87 milimoles) en EtOH (25 mililitros), se le agregaron catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio, Pd al 20 por ciento sobre carbono, nominalmente 50 por ciento de agua, 0.242 gramos, 0.861 milimoles) y formato de amonio (1.809 gramos, 28.7 mili-moles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y el cojín del filtro se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se dividió entre una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M y DCM, la capa de DCM se separó y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

25 Paso 5: (E)-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)(metil)-carbamato de terbutilo

A una solución de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (0.854 gramos, 3.07 mili-moles), metil-(2-(piperidin-4-il)-etil)-carbamato de terbutilo (metil-(2-(piperidin-4-il)-etil)-carbamato de terbutilo (ejemplo 148, paso 4) (0.743 gramos, 3.07 milimoles), y DIPEA (2.142 mililitros, 12.26 milimoles) en DMF (30 mililitros), se le agregó T3P®, solución al 50 por ciento en EtOAc (3.58 mililitros, 6.13 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla se dividió entre DCM y una solución de carbonato de sodio 1M. La capa de DCM se separó y se lavó dos veces con agua. Los extractos de DCM se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohehexanos, para proporcionar el compuesto del título.

35 LC-MS: Rt = 1.36 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 503.4; Método 2minBajopHv01.

Paso 6: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-(metil-amino)-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona

40 Se agregó HCl 4M en dioxano (20 mililitros, 80 milimoles) al (E)-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)(metil)-carbamato de terbutilo (0.754 gramos, 1.499 milimoles) en metanol (10 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió al vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM, y se lavó con una solución de carbonato de sodio 1M. La capa de DCM se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos del DCM combinados se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

45 LC-MS Rt = 0.73 minutos; [M+H]<sup>+</sup>; 403.2 y 405.3 Método 2minBajopHv01.

Paso 7: (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxamida

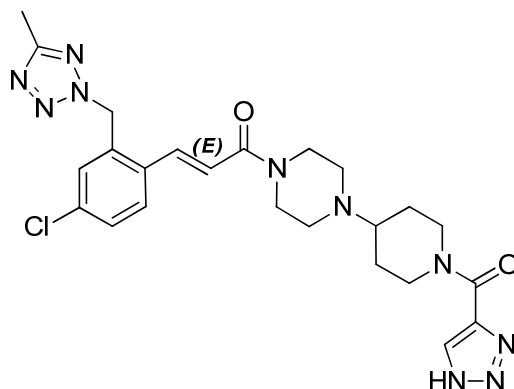
50 A una mezcla de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-(metil-amino)-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 148, paso 6) (74 miligramos, 0.184 milimoles), DIPEA (0.257 mililitros, 1.469 milimoles), y ácido 2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxílico (ejemplo 148, paso 1), (solución 0.2M en DMF 2.75 mililitros, 0.551 mili-moles) en DMF (2 mililitros), se le agregó T3P®, solución al 50 por ciento en EtOAc (0.429 mililitros, 0.735 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron a la mezcla T3P®, solución al 50 por ciento en EtOAc (0.429 mililitros, 0.735 milimoles), y DIPEA (0.257 mililitros, 1.469 milimoles), así como DMF adicional (5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron a la mezcla solución al 50 por ciento en EtOAc (0.429 mililitros, 0.735 milimoles), DIPEA (0.257 mililitros, 1.469 milimoles), y DMF (2 mililitros), y se agitó durante la noche. Se agregó agua (1 mililitro), y el solvente se removió al vacío. El residuo se dividió entre DCM y agua, y la capa de DCM se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM, y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título.

60 LC-MS Rt 1.01 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 514.3; Método 2minBajopHv01.

65

**Ejemplo 149:**

**(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



5 Paso 1: (E)-4-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 4-(piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.954 gramos, 10.97 milimoles), DIPEA ((7.66 mililitros, 43.9 milimoles), y ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (3.21 gramos, 11.51 milimoles) en DMF (60 mili-litros), se le agregó T3P®, solución al 50 por ciento en EtOAc (12.80 mililitros, 21.93 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre una solución de carbonato de sodio 1M y DCM, y la capa de DCM se separó. La capa de DCM se lavó con agua (3 veces), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt 0.84 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 530.3; Método 2minBajopHv01.

15 Paso 2: Diclorhidrato de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(piperidin-4-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

Se agregó HCl 4M en dioxano (40 mililitros, 160 milimoles) al (E)-4-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (ejemplo 149, paso 1); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título como una sal de diclorhidrato.

LC-MS: Rt 0.54 minutos; [M+H]<sup>+</sup>; 430.2 Método 2minBajopHv01.

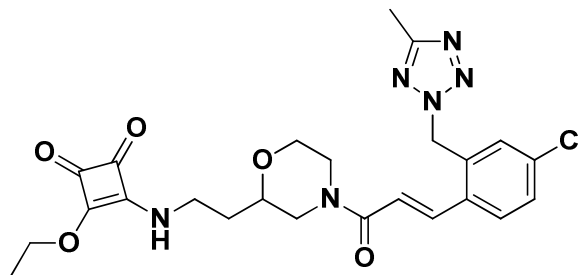
25 Paso 3: Trifluoro-acetato de (E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

A una mezcla de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(piperidin-4-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona, sal de diclorhidrato (ejemplo 149, paso 2) (130 miligramos, 0.259 mili-moles), DIPEA (0.316 mililitros, 1.810 mili-moles), y ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (38.0 miligramos, 0.336 milimoles) en DMF (1.5 mililitros), se le agregó T3P®, solución al 50 por ciento en EtOAc (0.302 mililitros, 0.517 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agregó agua (0.5 mililitros), y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título como la sal de trifluoro-acetato.

LC-MS: Rt 0.87 minutos; MS m/z 525.3 (M+H)<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv02.

**Ejemplo 150:**

**(E)-3-((2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-morfolin-2-il)-etil)-amino)-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona**



40 Paso 1: (E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-morfolin-2-il)-etil)-carbamato de terbutilo



Al ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (968 miligramos, 3.47 milimoles) en DMF (20 mililitros), se le agregaron (2-morfolin-2-il-etil)-carbamato de terbutilo (800 miligramos, 3.47 milimoles), y DIPEA (1.820 mililitros, 10.42 milimoles), seguida por T3P® al 50 por ciento en DMF (4.06 mililitros, 6.95 milimoles). La solución amarilla que se formó inmediatamente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con agua (50 mililitros). Ésta se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). Los extractos se trataron con MgSO<sub>4</sub> y aproximadamente 5 gramos de sílice. Después de la filtración, el filtrado se concentró, para dar una goma color naranja. Ésta se secó a 50°C al vacío durante 2 horas, para dar el (E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-morfolin-2-il)-etil)-carbamato de terbutilo (1.46 gramos).

LC-MS: Rt = 1.22 minutos; m/z 491.3 y 493.3 [M+H]<sup>+</sup> para los isótopos de Cl; Método 2minBajopHv01.

**Paso 2:** (E)-1-(2-(2-amino-etil)-morfolino)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona  
El (E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-morfolin-2-il)-etil)-carbamato de terbutilo (0.73 gramos, 1.487 milimoles), y TFA (4.6 mililitros, 60 milimoles) en DCM (5 mililitros), se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mililitros), y se lavó con agua, y entonces con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró, para dar la (E)-1-(2-(2-amino-etil)-morfolino)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (517 miligramos).

LC-MS: Rt: 0.69 minutos; MS m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopH\_v01.

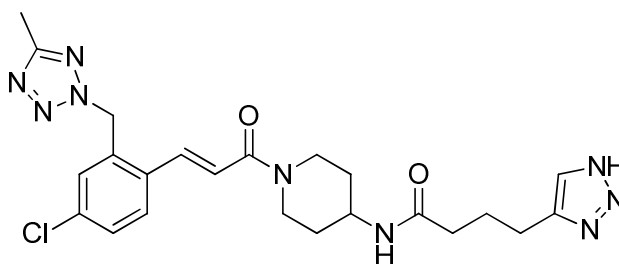
**Paso 3:** (E)-3-((2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-morfolin-2-il)-etil)-amino)-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona

La 3,4-dietoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (196 microlitros, 1.3 milimoles), y trietil-amina (737 microlitros, 5.3 milimoles) en etanol (5 mililitros), se agitaron a 40°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó la (E)-1-(2-(2-amino-etil)-morfolino)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (517 miligramos, 1.323 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión, y entonces se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y entonces se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con EtOH al 10 por ciento/EtOAc. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron, para dar la (E)-3-((2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-morfolin-2-il)-etil)-amino)-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (10 miligramos).

LC-MS: Rt: 1.01 minutos; MS m/z 515 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopH\_v01.

### Ejemplo 151:

**(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanamida**



**Paso 1:** Ácido 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanoico

Se agregaron acetato de cobre (II) (385 miligramos, 2.118 milimoles), y L-ascorbato de sodio (837 miligramos, 4.24 milimoles), a una solución de bencil-azida (2.82 mililitros, 21.18 milimoles), en una mezcla de terbutanol (212 mililitros) y agua (212 mililitros). Se agregó ácido hex-5-inoico (2.337 mililitros, 21.18 milimoles), y la reacción se agitó durante el fin de semana. Se agregaron cloruro de sodio y EtOAc (aproximadamente 100 mililitros). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se combinó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LCMS Rt = 0.81 minutos [M+H]<sup>+</sup> 246.5; Método 2minBajopHv01.

**Paso 2:** Ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanoico

Una solución de ácido 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanoico (ejemplo 151, paso 1) (5.3396 gramos, 21.77 milimoles) en EtOH (435 mililitros) se hidrogenó utilizando el H-Cube a 60°C, a una presión de 30 bar. La reacción se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LCMS Rt = 0.33 minutos [M+H]<sup>+</sup> 156.2; Método 2minBajopHv01.

**Paso 3:** (E)-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-carbamato de terbutilo  
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario A) (500 miligramos, 1.794 milimoles), y piperidin-4-il-carbamato de terbutilo (359 miligramos, 1.794 mili-moles) se combinaron en DMF (9 mililitros). Se agregó DIPEA (1.253 mililitros, 7.18 mili-moles), seguida por una solución de T3P® al 50 por ciento en DMF (2.095 mililitros, 3.59 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (100 mililitros), y la solución resultante se lavó con una solución de ácido cítrico al 10 por ciento, una solución de bicarbonato, y salmuera. La solución se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LCMS Rt = 1.15 minutos; [M+H-100]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

**Paso 4:** (E)-1-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona  
Se agregó HCl 4M en dioxano (4.46 mililitros, 17.83 milimoles) a una solución de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-carbamato de terbutilo (ejemplo 151, paso 3) (822 miligramos, 1.783 milimoles) en DCM (5 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se solubilizó en un volumen mínimo de MeOH y se aplicó a un cartucho Isolute® SCX-2 de 10 gramos previamente humedecido con MeOH. El cartucho se lavó con MeOH, y se eluyó con amoníaco 7M en MeOH. El eluyente se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LCMS Rt = 0.65 minutos [M+H]<sup>+</sup> 361.4; Método 2minBajopHv01.

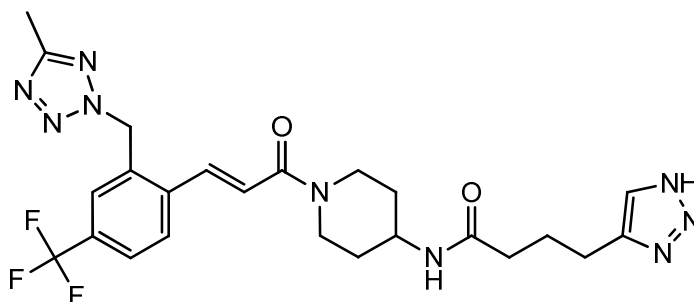
**Paso 5:** (E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanamida

La (E)-1-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 151, paso 4) (100 miligramos, 0.227 milimoles), y ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanoico (ejemplo 151, paso 2) (43 miligramos, 0.277 milimoles) se disolvieron en DMF (1.5 mililitros). Se agregó DIPEA (194 microlitros, 1.109 mili-moles), seguida por T3P® al 50 por ciento en DMF (324 microlitros, 0.554 milimoles), y la mezcla resultante se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con ácido cítrico al 10 por ciento, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título.

LCMS Rt = 0.97 minutos [M+H]<sup>+</sup>; 498.4; Método 2minBajopHv01.

#### Ejemplo 152:

**(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanamida**



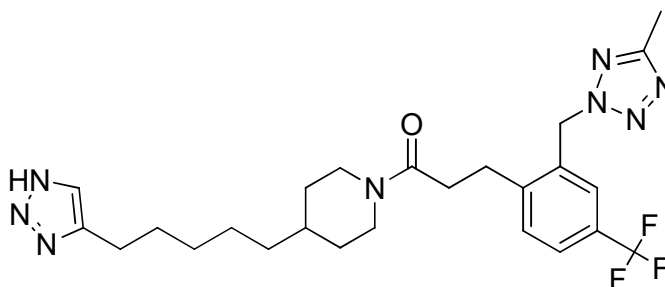
**Paso 1:** (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanamida

El compuesto del título se preparó utilizando un método similar a aquél del ejemplo 151, paso 5, utilizando ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB), y ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanoico (ejemplo 151, paso 2).

LCMS Rt = 1.06 minutos; [M+H]<sup>+</sup>+532.4; Método 2minBajopHv03.

#### Ejemplo 153:

**1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propan-1-ona**



**Paso 1:** 4-(((metil-sulfonil)-oxi)-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Al N-BOC-4-piperidin-metanol (2 gramos, 9.29 mili-moles) en DCM (10 mililitros) a 0°C (baño de hielo), se le agregó trietil-amina (1.424 mililitros, 10.22 milimoles), seguida por cloruro de metan-sulfonilo (0.8 mililitros, 10.2 milimoles). Se removió el baño de hielo, y la suspensión resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se diluyó con DCM (50 mililitros), y se lavó con agua (20 mililitros). La porción orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se trató con 10 gramos de sílice, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar el compuesto del título como un aceite bronceado (2.57 gramos).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (2H, dc), 1.48 (9H, s), 1.72-1.80 (2H, m), 1.88-2.0 (1H, m), 2.73 (2H, t), 3.04 (3H, s), 4.10 (2H, d), 4.14-4.23 (2H, m).

**Paso 2:** 4-(yodo-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Al 4-(((metil-sulfonil)-oxi)-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.57 gramos, 8.8 milimoles) en acetona (60 mililitros), se le agregó yoduro de sodio (2.63 gramos, 17.5 milimoles). La solución amarilla formada se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión color naranja resultante formada se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se dividió entre DCM (100 mililitros) y agua (20 mililitros). La porción orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se trató con sílice (10 gramos). Éste se filtró, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite color naranja (2.19 gramos).

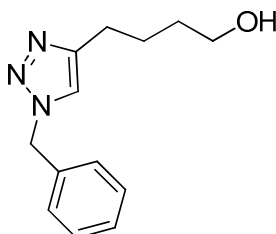
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 (2H, dc), 1.48 (9H, s), 1.57-1.70 (1H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.73 (2H, t), 3.12 (2H, d), 4.10-4.20 (2H, m).

**Paso 3:** ((1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-4-il)-metil)-trifenil-fosfonio

Al 4-(yodo-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (3.44 gramos, 10.58 milimoles) en DMF (20 mili-litros), se le agregó trifenil-fosfina (4.16 gramos, 15.9 milimoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió y el solvente se removió al vacío, para dar un aceite viscoso. Éste se disolvió en DCM (20 mililitros), y se aplicó a un cartucho de 125 gramos de sílice, el cual se eluyó con del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron, para dar 4.7 gramos de un material cristalino. El material se agitó con dietil-éter durante la noche, entonces se filtró y se secó al vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo-blanco (3.6 gramos).

LCMS: Rt = 1.04 minutos; MS m/z 460.4 [M]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Paso 4:** 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butan-1-ol



Al 5-hexin-1-ol (1.47 gramos, 15 milimoles) en *t*-BuOH (150 mililitros) y agua (150 mililitros), se le agregó bencil-azida (2 gramos, 15 milimoles), y acetato de cobre (II) (0.273 gramos, 1.5 milimoles). Se agregó L-ascorbato de sodio (0.60 gramos, 3.00 milimoles), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen al vacío, entonces se trató con NaCl sólido, y se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron para dar una goma. Ésta se disolvió en MeOH (100 mililitros), y se trató con carbón activado (5 gramos). La suspensión se calentó a 50°C, y entonces se enfrió, antes de filtrarse a través de Celite® (material de filtro). El filtrado se concentró, para dar el compuesto del título

(2.86 gramos), como un sólido.

LCMS: Rt = 0.88 minutos; MS m/z 233.1 [M+2H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

5 Paso 5: 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanal

Al 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butan-1-ol (2.6 gramos, 11.2 milimoles) disuelto en DCM (80 mililitros), se le agregó peryodinano Dess-Martin (4.77 gramos, 11.2 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, entonces se desactivó con NaOH 2.0 M (100 mililitros). La porción orgánica se removió al vacío. La fase acuosa se lavó con DCM (50 mililitros, 2 veces), y la porción orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró. La purificación mediante cromatografía sobre sílice utilizando un cartucho de 40 gramos, y un gradiente del 0 al 100 por ciento de iso-hexanos/EtOAc como eluyente, dio el compuesto del título (1.65 gramos).

LCMS: Rt = 0.86 minutos; MS m/z 230.2 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

15 Paso 6: (E)-4-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-pent-1-en-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Al yoduro de ((1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-4-il)-metil)-trifenil-fosfonio (1.8 gramos, 3.1 milimoles) en THF (10 mililitros), se le agregó n-butil-litio 1.6 M en hexanos (3.83 mililitros, 6.1 milimoles) por goteo a -78°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se volvió a enfriar hasta -78°C, y se agregó 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanal (0.703 gramos, 3.06 milimoles) en THF (5 mililitros). La solución amarilla formada se dejó agitando a temperatura ambiente durante 6 horas. La suspensión se desactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl (100 mililitros), y se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento de EtOAc/isohehexanos, para dar el compuesto del título (854 miligramos).

25 LC-MS: Rt 1.63 minutos; MS m/z 411.4 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

Paso 7: 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El (E)-4-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-pent-1-en-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (854 miligramos, 2.080 milimoles) se disolvió en EtOH (40 mililitros), y se hidrogenó en flujo utilizando un H-Cube®, utilizando Pd al 10 por ciento sobre carbón a 30 bar y 70°C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (635 miligramos).

LC-MS Rt 1.37 minutos; MS m/z 323.6 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

35 Paso 8: 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidina

Al 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (635 miligramos, 1.9 milimoles) en EtOAc (10 mililitros), se le agregó HCl 4N en dioxano (7.4 mililitros, 29.5 milimoles), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar el compuesto del título como una goma blanca (510 miligramos).

40 LC-MS: Rt 0.59 minutos; MS m/z 223.3 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

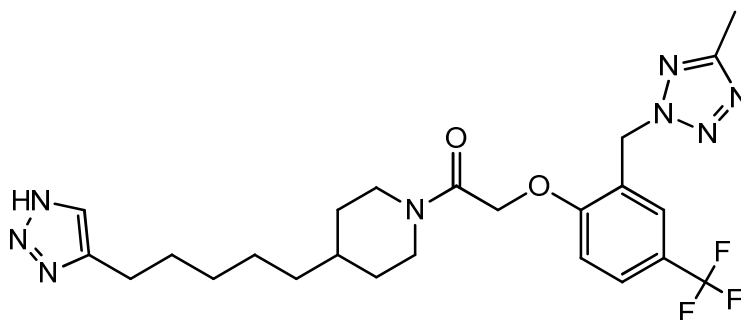
Paso 9: 1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propan-1-ona

45 A la 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidina (100 mili-gramos, 0.386 milimoles), y ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propanoico (Intermediario AF) (121 miligramos, 0.386 milimoles) suspendido en EtOAc (10 mililitros), se les agregó trietil-amina (0.215 mililitros, 1.546 milimoles) con agitación. Después de 5 minutos, se agregó T3P® al 50 por ciento en EtOAc (0.299 mililitros, 0.502 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 mililitros), y se lavó con una solución de ácido cítrico al 10 por ciento (100 mililitros), salmuera (100 mililitros), y una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros). La porción orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento [MeOH al 10 por ciento en EtOAc]/isohehexanos, para dar el compuesto del título (110 miligramos).

55 LC-MS: Rt 1.36 minutos; MS m/z 519.5 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 154:**

**1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-etanona**



**Paso 1:** 1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-pentil)-piperidin-1-yl)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-yl)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-etanona

5 A la 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-pentil)-piperidina (ejemplo 153, paso 8) (100 miligramos, 0.386 milimoles), y ácido 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-yl)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-acético (ejemplo 36, paso 6) (122 miligramos, 0.386 milimoles) suspendido en EtOAc (10 mililitros), se les agregó trietil-amina (0.215 mililitros, 1.546 mili-moles) con agitación. Se agregó DMF (3 mililitros) para ayudar a la solubilidad. Después de 5 minutos, se agregó T3P® al 50 por

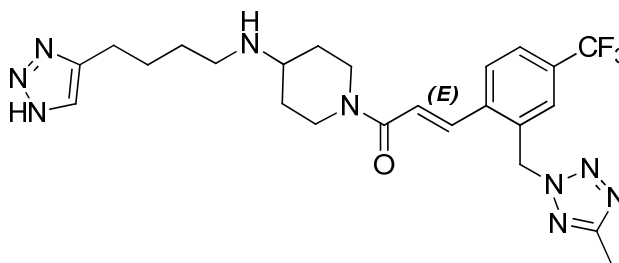
10 ciento en EtOAc (0.299 mililitros, 0.502 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 mililitros), y se lavó con una solución de ácido cítrico al 10 por ciento (30 mililitros), salmuera (30 mililitros), una solución saturada de bicarbonato de sodio, y entonces se secó (MgSO<sub>4</sub>) antes de concentrarse al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento de [MeOH al 10 por ciento en EtOAc]/isohexanos, para proporcionar el compuesto del título (160 miligramos).

LC-MS: Rt 1.30 minutos; MS m/z 521.6 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

15

#### Ejemplo 155:

**(E)-1-(4-((4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-butil)-amino)-piperidin-1-yl)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-yl)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



20 **Paso 1:** (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-yl)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-yl)-carbamato de terbutilo

A la 4-(BOC-amino)-piperidina (257 miligramos, 1.3 milimoles), y ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-yl)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (400 miligramos, 1.3 milimoles) en DMF (7 mililitros), se les agregaron DIPEA (0.67 mililitros, 3.84 milimoles), y T3P® al 50 por ciento en EtOAc (1.53 mililitros, 2.56 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en dietil-éter (200 mililitros), y se lavó con agua (50 mililitros, 2 veces), y salmuera (20 mililitros). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo/blanco (536 miligramos).

30 LC-MS: Rt = 1.44 minutos; MS m/z 395.4 [M+H-BOC]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** (E)-1-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-yl)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

35 Al (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-yl)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilóil)-piperidin-4-yl)-carbamato de terbutilo (536 mili-gramos, 1.1 milimoles) en EtOAc (10 mililitros), se le agregó HCl 4N en dioxano (8.1 mililitros, 32.5 milimoles), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se dividió entre EtOAc (100 mililitros) y NaOH 1N (50 mililitros). La porción orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró, para dar una goma. El residuo se suspendió en MeOH/DCM y se cargó seco sobre sílice (10 gramos). Éste se aplicó a un cartucho de 20 gramos de sílice, el cual se eluyó con del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM conteniendo amoníaco 880 acuoso al 1 por ciento. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron, para dar el compuesto del

40 título como una goma (314 miligramos).

LC-MS: Rt = 0.77 minutos; MS m/z 395.5 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** 1-(azido-metil)-4-metoxi-benceno

Al cloruro de 4-metoxi-bencilo (8.5 mililitros, 62.8 milimoles) en DMF (40 mililitros), se le agregó azida de sodio. La mezcla de reacción se diluyó con éter (400 mililitros), y se lavó con agua (200 mililitros, 2 veces), y salmuera (20 mililitros). Las capas orgánicas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y entonces se concentraron cuidadosamente (baño de agua a una temperatura de 20°C) detrás de una pantalla para explosiones. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite transparente (11 gramos).

RMN (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  4.36 (2H, s), 6.96 (2H, d), 7.32 (2H, d).

**Paso 4:** 4-(1-(4-metoxi-bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butan-1-ol

Al 5-hexinol (1.2 gramos, 12.3 milimoles) en *t*-BuOH (120 mililitros) y agua (150 mililitros), se le agregaron 1-(azido-metil)-4-metoxi-benceno (2 gramos, 12.3 milimoles), y acetato de cobre (II) (0.223 gramos, 1.23 milimoles). Se agregó L-ascorbato de sodio (0.486 gramos, 2.5 milimoles), y la suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, entonces se concentró hasta la mitad del volumen. Se agregó NaCl, y el precipitado formado se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). La porción orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentró. El sólido se trituroó con iso-hexanos, entonces se filtró y se secó. El compuesto del título se aisló como un sólido bronceado (3.10 gramos).

LC-MS: Rt = 0.90 minutos; MS m/z 262.5 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Paso 5:** 4-(1-(4-metoxi-bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanal

Al 4-(1-(4-metoxi-bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butan-1-ol (1 gramo, 3.8 milimoles) en DCM (40 mililitros), se le agregó peryodinano Dess-Martin (1.62 gramos, 3.8 milimoles). La solución color azul pálido/verde formada se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, cuando se desactivó con una solución de NaOH 1N (40 mililitros), y se extrajo con DCM (50 mililitros, 2 veces). Los extractos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (775 miligramos).

LC-MS: Rt = 0.84 minutos; MS m/z 260.2 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Paso 6:** (E)-1-(4-((4-(1-(4-metoxi-bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butil)-amino)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

Al 4-(1-(4-metoxi-bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanal (206 miligramos, 0.8 milimoles), y (E)-1-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (314 miligramos, 0.8 milimoles) en DCM (10 mililitros), se les agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (337 miligramos, 1.59 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con NaOH 1N (30 mililitros), y se extrajo con DCM (50 mililitros, 2 veces). Los extractos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentraron.

El residuo se cargó sobre un cartucho de 24 gramos de sílice en DCM, y se eluyó con del 0 al 20 por ciento de MeOH que contenía  $\text{NH}_3$  880 acuoso al 1 por ciento/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron, para dar el compuesto del título como una goma (283 miligramos).

LC-MS: Rt = 0.98 minutos; MS m/z 638.6 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

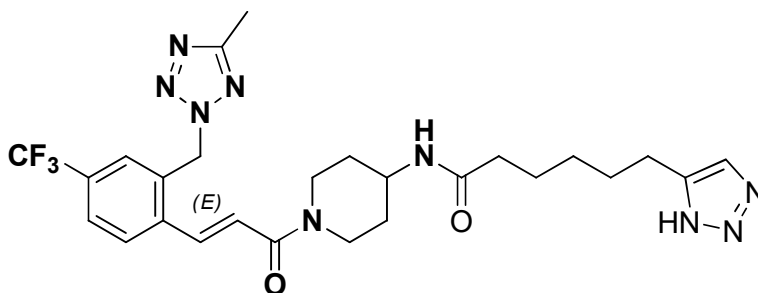
**Paso 7:** (E)-1-(4-((4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butil)-amino)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

A la (E)-1-(4-((4-(1-(4-metoxi-bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-butil)-amino)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (280 miligramos, 0.44 milimoles) en MeCN (5 mililitros) y agua (0.5 mililitros), se le agregó nitrato de amonio cérico (963 miligramos, 1.76 milimoles). La solución color naranja formada se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se desactivó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  (50 mililitros), y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentró. El residuo se disolvió en MeCN (3 mililitros) y agua (300 microlitros), y entonces se agregó nitrato de amonio cérico (963 miligramos, 1.756 milimoles). La solución color naranja se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros), y se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces), entonces se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentró. El residuo se disolvió en DCM. Esto se aplicó a un cartucho de 12 gramos de sílice, el cual se eluyó con del 0 al 20 por ciento de MeOH que contenía  $\text{NH}_3$  880 acuoso al 1 por ciento/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron, para dar una goma. Ésta se disolvió en MeOH, y se trató con HCl 2N en éter (1 mililitro). Después de la concentración, el residuo se suspendió en éter, y esto se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se secó a 40°C al vacío durante la noche. El compuesto del título se aisló como la sal de clorhidrato (82 miligramos).

LC-MS: Rt = 0.84 minutos; MS m/z 518.5 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 156:**

**(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilol)-piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-hexanamida**

**Paso 1:** 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-hexan-1-ol

Al 7-octin-1-ol (2.75 gramos, 21.6 milimoles) en t-BuOH (150 mililitros) y agua (150 mililitros), se le agregó (azido-metil)-benceno, (2.88 gramos, 21.6 milimoles), seguido por acetato de cobre (II) (0.39 gramos, 2.2 milimoles). Se agregó entonces L-ascorbato de sodio, (0.858 gramos, 4.3 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente de t-BuOH se removió al vacío, y se agregó cloruro de sodio sólido, seguido entonces por EtOAc (100 mililitros). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con una porción adicional de EtOAc (100 mililitros). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron, para dar el compuesto del título como un sólido (5.58 gramos).

LC-MS: Rt 1.04 minutos; MS m/z 260.2 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** Ácido 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-hexanoico

El 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-hexan-1-ol (1 gramo, 3.86 milimoles), peryodato de sodio (3.30 gramos, 15.4 milimoles), y tricloruro de rutenio (0.016 gramos, 0.077 milimoles), se mezclaron en agua (4.3 mililitros), acetato de etilo (4.3 mililitros), y acetonitrilo (4.3 mililitros), para dar una suspensión verde. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. Esto se aplicó a un cartucho de resina Isolute® Si-TMT, y se lavó con EtOAc, y se concentró bajo presión reducida, para dar el compuesto del título (729 miligramos).

**Paso 3:** Ácido 6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-hexanoico

El ácido 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-hexanoico (300 mili-gramos, 1.1 milimoles), y Pd/C al 10 por ciento (117 miligramos), se suspendieron en ácido acético (20 mililitros), y se hidrogenaron a una presión de 30 bar a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc, y los filtrados combinados se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título.

LC-MS: Rt 0.73 minutos; m/z 183 [M]<sup>+</sup>; Método 2minBajopH\_v01.

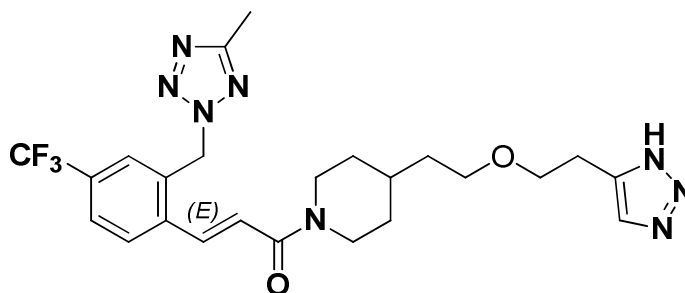
**Paso 4:** (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-hexanamida

A la (E)-1-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona (ejemplo 155, paso 2) (108 miligramos, 0.27 milimoles), y ácido 6-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-hexanoico (50 miligramos, 0.27 milimoles) en EtOAc (1 mililitro), se les agregaron trietil-amina (114 microlitros, 0.82 milimoles), y T3P® (376 microlitros, 0.41 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (20 mililitros), y se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). Los extractos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron. El residuo se disolvió en DMSO en una concentración de 100 miligramos/mililitro. Éste se purificó utilizando HPLC dirigida a masas, utilizando una columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 milímetros, 5 micras, y del 30 al 70 por ciento de MeCN/0.1 por ciento de TFA acuoso como eluyente. Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron, para dar el compuesto del título (6.8 miligramos).

LC-MS: Rt 1.12 minutos, m/z 560.6 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Ejemplo 157:**

**(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-etoxi)-etil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona**



**Paso 1:** 4-(2-(but-3-in-1-iloxi)-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El but-3-in-1-ol (72 miligramos, 1.03 milimoles) se disolvió en THF (3.5 mililitros). Se agregó hidruro de sodio (61.6 miligramos, 1.54 milimoles) a la reacción, y ésta se agitó durante 30 minutos. Se agregó 4-(2-bromo-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (300 miligramos, 1.03 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se desactivó con metanol y agua, y entonces se concentró bajo presión reducida. La solución acuosa restante se extrajo con DCM (20 mililitros, 2 veces), y los materiales orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentraron para dar el compuesto del título (182 miligramos).

LC-MS: Rt 1.12 minutos, m/z 560.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** Pivalato de (4-(2-(2-(Piperidin-4-il)-etoxi)-etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metilo

Al pivalato de cloro-metilo (18.22 gramos, 121 milimoles) suspendido en agua (25 mililitros), se le agregó azida de sodio (11.8 gramos, 182 milimoles), y la mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante la noche. La reacción se enfrió y la capa orgánica se separó y se filtró a través de un cojín de  $\text{MgSO}_4$  para proporcionar pivalato de azido-metilo crudo como un líquido transparente (15.9 gramos). Éste se utilizó sin purificación adicional. El 4-(2-(but-3-in-1-iloxi)-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (182 miligramos, 0.65 milimoles), pivalato de azido-metilo (102 miligramos, 0.65 milimoles), y acetato de cobre (II) (2.4 miligramos, 0.013 milimoles) se disolvieron en terbutanol (1 mililitro) y agua (1 mililitro), para dar una solución. Ésta se trató con L-ascorbato de sodio (26 miligramos, 0.13 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, para remover el t-BuOH, se saturó con NaCl, y se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 2 veces). Los extractos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentraron. El residuo (54 miligramos) se disolvió en 1,4-dioxano (0.5 mililitros). Se agregó HCl 4N en dioxano (31 microlitros, 0.12 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentró, para dar el compuesto del título como la sal de clorhidrato (42 miligramos).

LC-MS: Rt 0.78 minutos; MS m/z 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** Pivalato de (E)-5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etoxi)-etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metilo

El clorhidrato de pivalato de (5-(2-(2-(Piperidin-4-il)-etoxi)-etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metilo (42 miligramos, 0.13 milimoles), y ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico (Intermediario AB) (39 miligramos, 0.13 milimoles) en EtOAc (0.5 mililitros), se trataron con T3P® al 50 por ciento en acetato de etilo (110 microlitros, 0.19 milimoles), y trietil-amina (35 microlitros, 0.25 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 2 veces). La porción orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO en una concentración de 100 miligramos/mililitro. Éste se purificó utilizando HPLC dirigida a masas, utilizando una columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 milímetros, 5 micras y del 40 al 80 por ciento de MeCN/0.1 por ciento de TFA acuoso como eluyente. Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron, para dar el compuesto del título (35 miligramos).

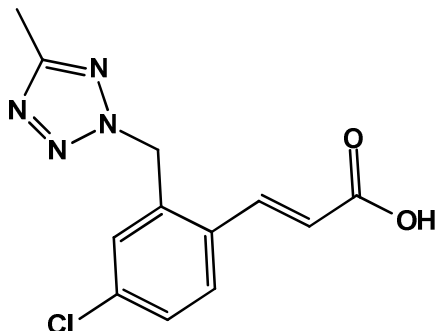
LC-MS: Rt 1.46 minutos, MS m/z 633.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , Método 2minBajopHv03.

**Paso 4:** (E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-etoxi)-etil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona

El pivalato de (E)-5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etoxi)-etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metilo (35 miligramos, 0.06 milimoles) en EtOH (200 microlitros) se trató con hidróxido de sodio (83 microlitros, 0.17 milimoles), para dar una solución amarilla. La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo (10 mililitros) y agua (1 mililitro). La porción orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró, para dar el compuesto del título como una goma (3.4 miligramos).

LC-MS: Rt 1.48 minutos, MS m/z 517.4  $[\text{M}-\text{H}]$ , Método 2minBajopHv03.



**Preparación de los intermediarios****Intermediario A****Ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico**

5

**Paso 1:** 2-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol

El 5-metil-2H-tetrazol (77 gramos, 913 milimoles) se colocó en un matraz con DMF seca (400 mililitros) a 0°C utilizando un baño de hielo. Se agregó en porciones carbonato de potasio (168 gramos, 1217 milimoles), seguido por la adición por goteo de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-cloro-benceno (173 gramos, 608 milimoles) en DMF (400 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua, y la suspensión resultante se recolectó mediante filtración. El sólido se trituró con iso-hexano y el sólido no disuelto se removió mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, dando un sólido blanco, el cual se suspendió en agua, y se agitó durante la noche. El producto se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título; LCMS: Rt 1.15 minutos; MS m/z 289.0 [M+H]<sup>+</sup>; 2minBajopHv01.

15

**Paso 2:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo

El 2-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 1) (15 gramos, 52.2 milimoles), tri-*o*-tolil-fosfina (0.794 gramos, 2.61 milimoles), y trietil-amina (10.56 gramos, 104 milimoles), se colocaron en un matraz con DMF desgasificada seca (80 mililitros). Se agregó acrilato de etilo (7.83 gramos, 78 milimoles), seguido por diacetato de paladio (0.586 gramos, 2.61 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (150 mililitros), y se filtró para remover cualquier paladio precipitado (también algunas sales insolubles). La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. Cuando se removió aproximadamente el 75 por ciento del solvente, se precipitó un sólido, el cual se filtró, se recolectó mediante filtración, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

25

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.92 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.51 (1H, d de d), 6.59 (1H, d), 6.09 (2H, s), 4.20 (2H, q), 2.41 (3H, s), 1.26 (3H, t).

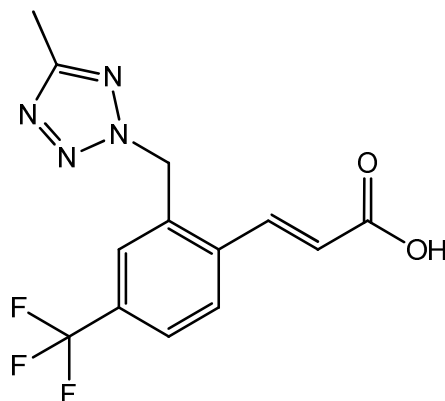
**Paso 3:** Ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico

El (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo (8.75 gramos, 28.5 milimoles) se colocó en un matraz con EtOH (100 mililitros). Se agregó NaOH 2M (57.1 mililitros, 114 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El etanol se removió al vacío, y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

35

LCMS: Rt 0.99 minutos; MS m/z 279.2 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

**Intermediario AB****Ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico**



**Paso 1:** 2-(2-bromo-5-(trifluoro-metil)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol

A una solución agitada de 5-metil-2H-tetrazol (19.44 gramos, 231 milimoles) en DMF (154 mililitros) a 10°C bajo N<sub>2</sub>, se le agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42.6 gramos, 308 milimoles). La suspensión resultante se enfrió hasta -2°C (baño de hielo-sal), y se agregó por goteo una solución de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(trifluoro-metil)-benceno (49 gramos, 154 milimoles) en DMF (66 mililitros), durante 30 minutos, manteniendo la temperatura interna debajo de 5°C. Al completarse la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y la suspensión blanca resultante se agitó durante la noche. Se agregó lentamente agua (400 mililitros) a la mezcla, la cual se extrajo entonces con EtOAc (500 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 mililitros), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron al vacío, para proporcionar un aceite incoloro. Al reposar, se formó un sólido cristalino blanco, el cual se suspendió en un aceite incoloro. Se agregó iso-hexano (150 mililitros), y la pasta acuosa resultante se filtró y se lavó con iso-hexano (50 mililitros, 2 veces). El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar un aceite incoloro. La purificación del aceite mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título;

LCMS: Rt 1.30 minutos; MS m/z 321.3 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilato de etilo

A una solución agitada de 2-(2-bromo-5-(trifluoro-metil)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 1) (17 gramos, 52.9 milimoles) en DMF (76 mililitros), se le agregaron tri-*o*-tolil-fosfina (0.806 gramos, 2.65 milimoles), y trietil-amina (14.76 mililitros, 106 milimoles). La solución se desgasificó mediante burbujeo de N<sub>2</sub> durante 20 minutos. Se agregaron Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.594 gramos, 2.65 milimoles), y acrilato de etilo (8.66 mililitros, 79 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 90°C bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre agua (150 mililitros) y EtOAc (250 mililitros). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (250 mililitros). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mililitros, 2 veces), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite color naranja.

LCMS: Rt 1.36 minutos; MS m/z 341.5 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

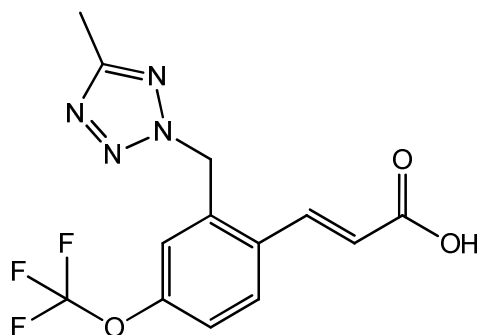
**Paso 3:** Ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrílico

A una solución agitada del (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilato de etilo crudo (paso 2) (18.02 gramos, 53.0 milimoles asumidos) en EtOH (212 mililitros), se le agregó NaOH 2M (79 mililitros, 159 milimoles) lentamente. La solución color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío hasta un volumen de 100 mililitros, y entonces se filtró. Se agregó lentamente HCl 5M (38 mililitros), para ajustar el pH a 2, con lo cual, un sólido empezó a cristalizarse a partir de la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir la cristalización completa. La pasta acuosa resultante se filtró, lavando la torta del filtro con EtOH acuoso al 50 por ciento (20 mililitros, 2 veces). El sólido se secó al vacío a 40°C durante la noche, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: Rt 1.14 minutos; MS m/z 313.4[M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**40 Intermediario AC**

**Ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-acrílico**



**Paso 1:** 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-benceno

5 A una solución agitada de 1-bromo-2-metil-4-(trifluoro-metoxi)-benceno (comercialmente disponible) (0.125 mililitros, 0.784 mili-moles) en acetato de terbutilo (3.921 mililitros), se le agregó NBS (147 miligramos, 0.823 milimoles), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la suspensión se le agregó 2,2'-azo-bis-(2-metil-propionitrilo) (6.44 miligramos, 0.039 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora, entonces se enfrió hasta 70°C, y se dejó durante la noche. La reacción se desactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 mililitros) y EtOAc (1 mililitro). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**Paso 2:** 2-(2-bromo-5-(trifluoro-metoxi)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol

15 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario AB, paso 1, mediante el reemplazo de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(trifluoro-metil)-benceno con 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-benceno.

LCMS: Rt 1.33 minutos; MS m/z 339.1[M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

20 **Paso 3:** (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-acrilato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario AB, paso 2, mediante el reemplazo del 2-(2-bromo-5-(trifluoro-metil)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol con el 2-(2-bromo-5-(trifluoro-metoxi)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 2).

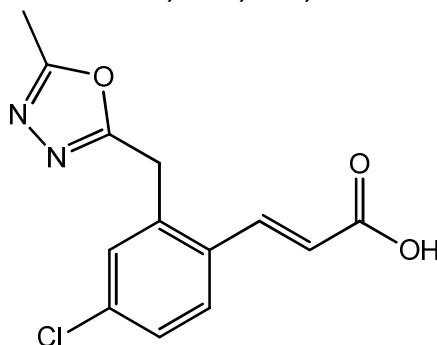
25 LCMS: Rt 1.43 minutos; MS m/z 357.3 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Paso 4:** Ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-acrílico

30 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario AB, paso 3, mediante el reemplazo del (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acrilato de etilo con el (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-acrilato de etilo (paso 3); LCMS: Rt 1.20 minutos; MS m/z 327.1[M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Intermediario AD**

**Ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico**



35 **Paso 1:** 2-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

El siguiente procedimiento se llevó a cabo de acuerdo con Augustine y colaboradores, Tetrahedron, 2009, 9989-9996.

40 A una solución agitada de ácido 2-bromo-5-cloro-fenil-acético (comercialmente disponible) (500 miligramos, 2.004 milimoles), y aceto-hidrazida (148 miligramos, 2.004 milimoles) en EtOAc (4 mililitros), bajo N<sub>2</sub>, se le agregó Et<sub>3</sub>N

(0.556 mililitros, 4.01 mili-moles). La mezcla resultante se enfrió hasta 10°C y se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en EtOAc) (1.535 mililitros, 2.61 milimoles), durante 10 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 15°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con agua (2 mililitros), y se filtró, lavando con agua (2 mililitros) y EtOAc (2 mililitros, 2 veces). El sólido resultante se secó al vacío a 40°C durante 2 horas, y entonces se formó una pasta acuosa en EtOAc (4 mililitros). Se agregó Et<sub>3</sub>N (0.556 mililitros, 4.01 milimoles), seguido por T3P® (1.76 mililitros, 1.5 equivalentes), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se agregaron trietil-amina (0.28 mililitros, 1 equivalente) y T3P® (1.18 mililitros, 1 equivalente) adicionales, y el calentamiento a reflujo se continuó durante un total de 40 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó EtOAc (10 mililitros), y la mezcla se lavó con agua (10 mililitros), NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mililitros), agua (10 mililitros), y salmuera (10 mililitros), se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

LCMS: Rt 1.05 minutos; MS m/z 289.3 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo  
Una solución de 2-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (5 gramos, 17.39 milimoles), tri-*o*-tolil-fosfina (0.265 gramos, 0.869 milimoles), y trietil-amina (4.85 mililitros, 34.8 milimoles) en DMF (25 mililitros), se desgasificó mediante burbujeo de N<sub>2</sub> a través de la solución durante 20 minutos. Se agregaron acrilato de etilo (2.84 mililitros, 26.1 milimoles), y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.195 gramos, 0.869 milimoles), y la mezcla se calentó bajo N<sub>2</sub> a 100°C. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó lentamente agua (50 mililitros), causando la formación de una pasta acuosa color café. Después del enfriamiento adicional durante la noche, el sólido resultante se recolectó mediante filtración, lavando el sólido (20 mililitros, 3 veces), y secando al vacío a 40°C durante 2 horas, para proporcionar el compuesto del título.

LCMS: Rt 1.14 minutos; MS m/z 307.5/309.5 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

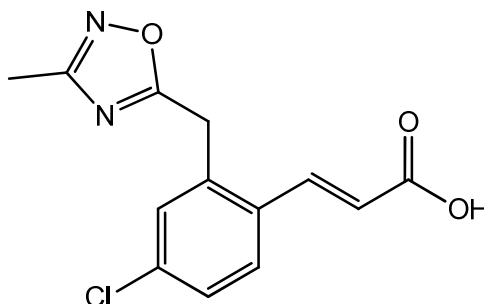
**Paso 3:** Ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico

A una suspensión agitada de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo (paso 2) (5.34 gramos, 17.4 milimoles) en EtOH (69.6 mililitros), se le agregó NaOH 2M (43.5 mililitros, 87 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El EtOH se removió bajo presión reducida, y la pasta acuosa se extrajo con TBME (40 mililitros, 2 veces), y entonces se acidificó mediante la adición de HCl 2M (42 mililitros), a un pH de 3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mililitros), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido;

LCMS: Rt 0.91 minutos; MS m/z 377.5[M-H]<sup>-</sup>; Método 2minBajopHv01.

#### Intermediario AE

##### Ácido (E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-fenil)-acrílico

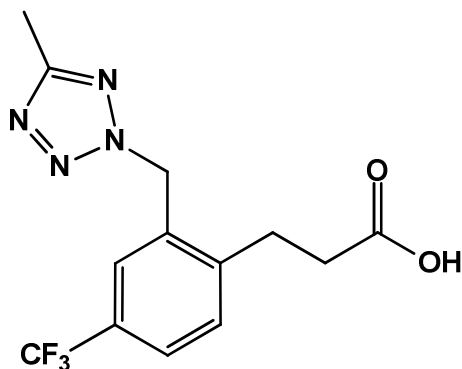


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario AD, mediante el reemplazo de la aceto-hidrazida (paso 1) con la acetamida-oxima.

LCMS: Rt 1.00 minutos; MS m/z 277.1 [M-H]<sup>-</sup>; Método 2minBajopHv01.

#### Intermediario AF

##### Ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propanoico

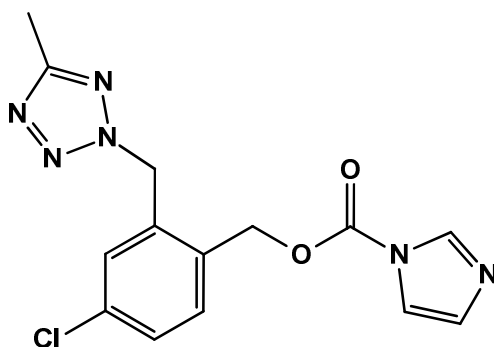


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario A, mediante el reemplazo del acrilato de etilo (paso 2) con dietil-acetal de acroleína (Aldrich).

5 LCMS: Rt 1.12 minutos; MS m/z 315.5 [M-H]<sup>-</sup>: Método 2minBajopHv01.

#### Intermediario AG

#### 1H-imidazol-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-bencilo



10 Paso 1: 4-cloro-2-metil-benzoato de metilo

El ácido 4-cloro-2-metil-benzoico (25 gramos, 147 milimoles) se colocó en un matraz con MeOH seco (250 mililitros). Se agregó lentamente ácido sulfúrico concentrado (15.62 mililitros, 293 milimoles) a la suspensión y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El solvente se removió al vacío, y la mezcla se dividió entre EtOAc y NaOH 1M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite dorado claro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d de d), 3.82 (3H,s), 2.50 (3H, s).

Paso 2: 2-(bromo-metil)-4-cloro-benzoato de metilo

20 El 4-cloro-2-metil-benzoato de metilo (25.7 gramos, 139 mili-moles) se colocó en un matraz con acetato de terbutilo (400 mili-litros). Se agregó NBS (32.2 gramos, 181 milimoles), seguido por AIBN (1.14 gramos, 6.96 milimoles), y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con 19:1 de iso-hexano:EtOAc. El material resultante se trituró en un volumen mínimo de iso-hexano helado, y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.90 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.57 (1H, d de d), 5.01 (2H, s), 3.89 (3H,s).

Paso 3: 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzoato de metilo

30 El 2-(bromo-metil)-4-cloro-benzoato de metilo (paso 2) (15 gramos, 56.9 milimoles) se colocó en un matraz con DMF seca (100 mililitros), y se enfrió (baño de hielo). Se agregó 5-metil-2H-tetrazol (7.18 gramos, 85 milimoles), seguido por carbonato de potasio (15.73 gramos, 114 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano:EtOAc, para proporcionar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (1H, d), 7.63 (1H, d de d), 7.43 (1H, d), 6.18 (2H, s), 3.80 (3H,s), 2.43 (3H, s).

**Paso 4:** Ácido 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzoico

El 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzoato de metilo (paso 3) (5.50 gramos, 20.62 milimoles) se colocó en un matraz con MeOH (100 mililitros). Se agregó NaOH 2M (51.6 mililitros, 103 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El MeOH se removió al vacío, y la mezcla se acidificó con HCl 2M. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LCMS: Rt 0.95 minutos; MS m/z 253.4 [M+H]<sup>+</sup>; 2minBajopHv01.

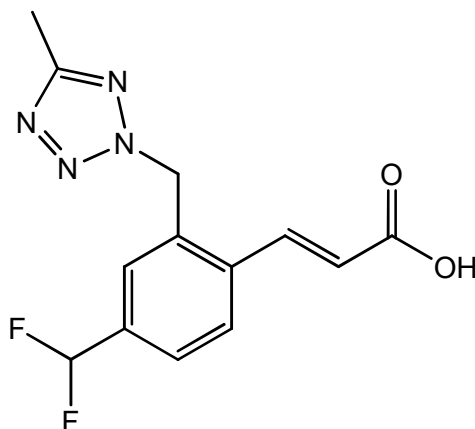
**Paso 5:** (4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-metanol

El ácido 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzoico (paso 4) (3.00 gramos, 11.87 milimoles) se colocó en un matraz con THF (50 mililitros). Se agregó lentamente un complejo de borano-tetrahidrofurano (1M en THF) (29.7 mililitros, 29.7 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se desactivó cuidadosamente con HCl 2M, y se agitó durante 30 minutos; la mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/EtOAc, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: Rt 0.88 minutos; MS m/z 239.4 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

**Paso 6:** 1H-imidazol-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-bencilo

El (4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-metanol (paso 5) (200 miligramos, 0.838 milimoles) se colocó en un matraz con DMF (4 mililitros). Se agregó CDI (204 miligramos, 1.26 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se utilizó como una solución de suministro de 1H-imidazol-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-bencilo en DMF, y no se llevó a cabo ningún análisis adicional.

**Intermediario AH****Ácido (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico****Paso 1:** 1-bromo-4-(difluoro-metil)-2-metil-benceno

Se agregó DeoxoFluor® (trifluoruro de bis-(2-metoxi-etil)-amino-azufre) (12.60 mililitros, 34.2 milimoles), a una solución de 4-bromo-3-metil-benzaldehído (4 gramos, 20.10 milimoles) en DCM (12 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua, y el pH se ajustó a 8-9 con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con DCM (20 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mililitros), salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se hizo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano al acetato de etilo al 50 por ciento en isohexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.20 (1H, d de d), 6.60 (1H, t), 2.49 (3H, s).

**Paso 2:** 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(difluoro-metil)-benceno

Una solución degasificada de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(difluoro-metil)-benceno (paso1) (4 gramos, 18.10 milimoles) y NBS (3.86 gramos, 21.72 milimoles), en una mezcla de acetonitrilo (81 mililitros), y ácido acético (34.6 mililitros), se bombeó a través de un reactor de flujo fotoquímico, y se irradió con un foco de mercurio a presión media de 125W. La solución resultante se concentró al vacío y se disolvió en DCM (500 mililitros). La solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mililitros), una solución saturada de tiosulfato de sodio (100 mililitros), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite color café.

LC MS Rt 1.45 minutos; MS m/z [M-H]<sup>-</sup> 296.8, Método 2minBajopH.

**Paso 3:** 2-(2-bromo-5-(difluoro-metil)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol

Se agregó 5-metil-2H-tetrazol (2.060 gramos, 24.51 milimoles) a una mezcla de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(difluoro-metil)-benceno (paso 2) (4.9 gramos, 16.34 milimoles), y carbonato de potasio (4.52 gramos, 32.7 milimoles) en DMF (50 mili-litros), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (500 mililitros), y se extrajo con éter (250 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mililitros), salmuera (100 mililitros), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano al acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite transparente.

LC MS Rt 1.24 minutos; MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 303.1, 305.1, Método 2minBajopHv03.

**Paso 4:** (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo

Se agregó DMF desgasificada (5 mili-litros) a una mezcla de 2-(2-bromo-5-(difluoro-metil)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 3) (500 miligramos, 1.650 milimoles), acetato de paladio (9.26 miligramos, 0.041 milimoles), y tri-(o-tolil)-fosfina (25.1 miligramos, 0.082 milimoles). Se agregó acrilato de etilo (0.270 mililitros, 2.474 milimoles), seguido entonces por trietil-amina (0.460 mililitros, 3.30 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (30 mililitros), y se extrajo con dietil-éter (25 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mililitros, 2 veces), salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano al acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS Rt 1.30 minutos; MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 323.3, Método 2minBajopHv03.

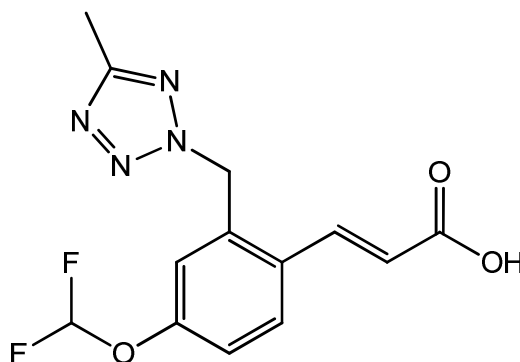
**Paso 5:** Ácido (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico

Una solución de hidróxido de litio (149 miligramos, 6.21 milimoles) en agua (5.00 mililitros), se agregó a una solución de (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo (paso 4) (500 miligramos, 1.551 milimoles) en THF (5 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta 5 mililitros, y el pH se ajustó a un pH de 1 con ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

LC MS Rt 1.03 minutos; MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 295.2, Método 2minBajopHv03.

**Intermediario A1**

**Ácido (E)-3-(4-(difluoro-metoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico**



**Paso 1:** 1-bromo-4-(difluoro-metoxi)-2-metil-benceno

Se agregó hidróxido de potasio (9.00 gramos, 160 milimoles) a una solución de 4-bromo-3-metil-fenol (1.5 gramos, 8.02 milimoles) en acetonitrilo (40 mililitros) y agua (40.0 mililitros), y la solución se enfrió hasta -78°C. La mezcla se calentó a 0°C y se agregó por goteo (bromo-difluoro-metil)-fosfonato de dietilo (2.85 mililitros, 16.04 mili-moles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, entonces se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se diluyó con acetato de etilo (5 mililitros), y la capa acuosa se separó. La solución orgánica se lavó con agua (5 mililitros), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite transparente.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (1H, d), 7.04 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 6.50 (1H, t), 2.42 (3H, s).

**Paso 2:** 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(difluoro-metoxi)-benceno

Una solución desgasificada de 1-bromo-4-(difluoro-metoxi)-2-metil-benceno (paso 1) (4 gramos, 18.10 milimoles) y NBS (1.279 gramos, 7.19 milimoles), en una mezcla de acetonitrilo (26.7 mililitros) y ácido acético (11.46 mililitros), se bombeó a través de un reactor de flujo fotoquímico, y se irradió con un foco de mercurio a presión media de 125W. La solución resultante se concentró al vacío y se disolvió en acetato de etilo (500 mililitros). La solución se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mililitros), una solución saturada de tiosulfato de sodio (100 mililitros), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite color café.

LC-MS: RT 1.41 minutos;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  314, 316 Método 2minBajopH.

**Paso 3:** 2-(2-bromo-5-(difluoro-metoxi)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol

Se agregaron 5-metil-1H-tetrazol (0.373 gramos, 4.43 milimoles) y carbonato de potasio (0.612 gramos, 4.43 milimoles) a una solución de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(difluoro-metoxi)-benceno (paso 2) (1.4 gramos, 4.43 milimoles) en DMF (10 mililitros). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se dejó reposar durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano al acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo.

LC MS Rt 1.26 minutos;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  319.1 321.1: Método 2minBajopHv03.

**Paso 4:** (E)-3-(4-(difluoro-metoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo

Se agregaron acrilato de etilo (0.179 mililitros, 1.645 milimoles) y acetato de paladio (12.31 miligramos, 0.055 milimoles) a una solución desgasificada de 2-(2-bromo-5-(difluoro-metoxi)-bencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 3) (350 miligramos, 1.097 milimoles), tri-*o*-tolil-fosfina (16.69 miligramos, 0.055 milimoles), y trietil-amina (0.306 mililitros, 2.194 milimoles) en DMF (3 mililitros), y la mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mililitros). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró a través de 2 gramos de sílice de 2,4,6-trimercaptotriazina. El filtrado se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano al acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.95 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.27 (1H, s), 7.26 (1H, d), 6.54 (1H, d), 6.07 (2H, s), 4.95 (2H, c), 2.42 (3H, s), 1.26 (3H, t).

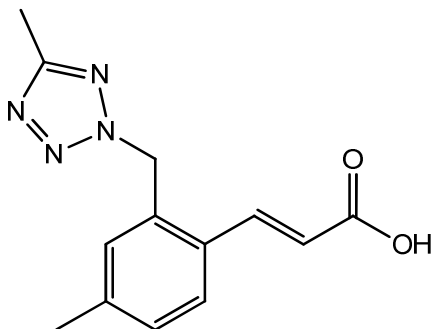
**Paso 5:** Ácido (E)-3-(4-(difluoro-metoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico

Una solución de hidróxido de sodio 2M (1.005 mililitros, 2.010 milimoles) se agregó a una solución de (E)-3-(4-(difluoro-metoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo en etanol (3 mililitros). La mezcla se calentó brevemente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 mililitros), y se acidificó con ácido clorhídrico 2M. Se agregó acetato de etilo (10 mililitros), y las capas se separaron. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS Rt 1.10 minutos;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  311.2 2minBajopHv03.

**Intermediario AJ**

**Ácido (E)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico**





Paso 1: (2-bromo-5-metil-fenil)-metanol

Una solución de complejo de borano-THF 1M en THF (13.95 mililitros, 13.95 milimoles) se agregó por goteo a una solución de ácido 2-bromo-5-metil-benzoico (1 gramo, 4.65 milimoles) en THF (20 mililitros) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C, entonces se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. La reacción se desactivó con metanol, seguido por ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se extrajo con acetato de etilo (25 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mililitros), salmuera (25 mililitros), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

LC MS Rt 1.13 minutos; MS m/z [M-18+H]<sup>+</sup> 183.1, 185.1, Método 2minBajopHv03.

Paso 2: 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-metil-benceno

Se agregó trifenil-fosfina (1565 miligramos, 5.97 milimoles) a una solución de (2-bromo-5-metil-fenil)-metanol (paso 1) (800 miligramos, 3.98 milimoles), y hexabromo-acetona (1057 miligramos, 1.989 milimoles) en MeCN (20 mililitros), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano hasta acetato de etilo al 20 por ciento en isohexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.00 (1H, d), 4.59 (2H, s), 2.34 (3H, s).

Paso 3: 2-(2-bromo-5-metil-bencil)-5-metil-2H-tetrazol

Se agregó 5-metil-2H-tetrazol (430 miligramos, 5.11 milimoles) a una mezcla de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-metil-benceno (paso 2) (900 miligramos, 3.41 milimoles), y carbonato de potasio (942 miligramos, 6.82 milimoles) en DMF (10 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en agua (100 mililitros), y se extrajo con éter (50 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano al acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

LC MS Rt 1.28 minutos; MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 267.1, 269.1, Método 2minBajopHv03.

Paso 4: (E)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo

Se agregó DMF (3 mililitros) a una mezcla de 2-(2-bromo-5-metil-bencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 3) (250 miligramos, 0.936 milimoles), acetato de paladio (5.25 miligramos, 0.023 milimoles), y tri-(o-tolil)-fosfina (14.24 miligramos, 0.047 milimoles). Se agregó acrilato de etilo (0.153 mililitros, 1.404 milimoles), seguido entonces por trietil-amina (0.261 mililitros, 1.872 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (30 mililitros), y se extrajo con éter (25 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mililitros, 2 veces), salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del iso-hexano al acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

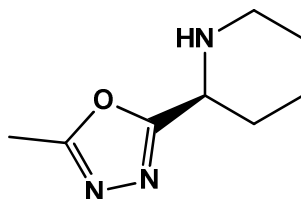
LC MS Rt 1.33 minutos; MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 287.2, Método 2minBajopHv03.

Paso 5: Ácido (E)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrílico

Una solución de hidróxido de sodio 1M (0.880 mililitros, 0.880 milimoles) se agregó a una solución de (E)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acrilato de etilo (paso 4) (63 miligramos, 0.220 milimoles) en THF (1 mililitro), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró hasta 1 mililitro, y se acidificó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como una goma incolora.

LC MS 1.03 minutos; MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 259.5, Método 2minBajopHv03.

**Intermediario B****(S)-2-metil-5-(piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

**Paso 1:** (S)-2-(2-acetil-hidrazin-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El ácido (S)-1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-2-carboxílico (2.00 gramos, 7.53 milimoles), y aceto-hidrazida (0.681 gramos, 8.28 milimoles) se colocaron en un matraz con EtOAc (10 mililitros). Se agregó DIPEA (3.94 mililitros, 22.58 mili-moles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en EtOAc) (6.59 mililitros, 11.29 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/EtOAc, para proporcionar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (2H, d), 4.59 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.88 (3H, s), 1.58 (3H, m), 1.39 (9H, 2), 1.30 (2H, m).

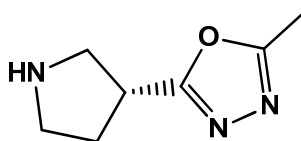
**Paso 2:** (S)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El (S)-2-(2-acetil-hidrazin-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (2.00 gramos, 7.01 milimoles) se colocó en un matraz con DCM (75 mililitros). Se agregó DIPEA (7.35 mililitros, 42.1 milimoles), seguida por PS-PPh<sub>3</sub> (5.13 gramos, 10.51 milimoles), y hexacloro-etano (4.98 gramos, 21.03 milimoles). Después de agitar a 45°C durante 4 horas, el PS-PPh<sub>3</sub> se removió mediante filtración, y se lavó con DCM. El filtrado se dividió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/(EtOAc:MeOH, 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y el solvente se removió al vacío, para dar un aceite incoloro el cual se cristalizó lentamente para proporcionar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.42 (1H, m), 3.89 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.12 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.41 (9H, 2), 1.38 (2H, m).

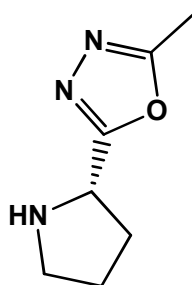
**Paso 3:** (S)-2-metil-5-(piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol

El (S)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 2) (500 miligramos, 1.87 milimoles) se colocó en un matraz con DCM (2 mililitros). Se agregó TFA (1.44 mililitros, 18.7 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 mililitros), y se trató con MP-carbonato (2 gramos, aproximadamente 2.5 milimoles/gramo de carga, carbonato ácido soportado por polímero macroporoso). Después de poner en remolino durante 10 minutos, el pH se probó para asegurar que se hubiera neutralizado todo el TFA. La resina se filtró y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título. No se hizo ninguna purificación adicional.

**Intermediario BA****(R)-2-metil-5-(pirrolidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol**

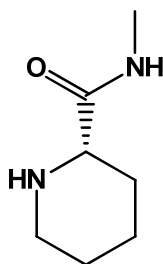
El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario B, pasos 1 a 3, a partir del ácido (R)-1-(terbutoxi-carbonil)-pirrolidin-3-carboxílico y aceto-hidrazida.

**Intermediario BB****(S)-2-metil-5-(pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol**



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario B, pasos 1 a 3, a partir de Boc-L-Pro-OH y aceto-hidrazida.

5 **Intermediario BC**  
**(S)-N-metil-piperidin-2-carboxamida**



Paso 1: (S)-2-(metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

10 El ácido (S)-1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-2-carboxílico (1.00 gramos, 4.36 milimoles), y clorhidrato de metil-amina (2.94 gramos, 43.6 milimoles), se colocaron en un matraz con DMF seca (3 mililitros). Se agregó DIPEA (3.81 mililitros, 21.81 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en DMF) (5.09 mililitros, 8.72 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

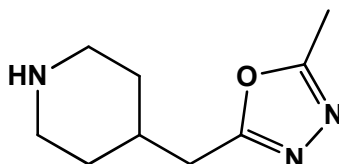
15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.69 (1H, s), 4.48 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.60 (3H, d), 2.03 (1H, m), 1.51 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.22 (2H, m).

Paso 2: (S)-N-metil-piperidin-2-carboxamida

20 El (S)-2-(metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (700 miligramos, 2.89 milimoles) se disolvió en DCM (2 mililitros). Se agregó TFA (1.11 mililitros, 14.44 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, para dar un aceite incoloro.

25 El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 mililitros), y se trató con MP-carbonato (5 gramos, aproximadamente 2.5 milimoles/gramo de carga, carbonato ácido soportado por polímero macroporoso). Después de poner en remolino durante 10 minutos, el pH se probó para asegurar que se hubiera neutralizado todo el TFA. La resina se filtró y el solvente se removió al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido blanco. No se hizo ninguna purificación adicional.

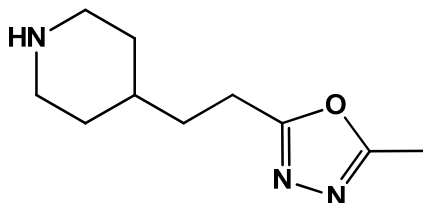
30 **Intermediario BD**  
**2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol**



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario B, pasos 1 a 3, a partir del ácido 2-(1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-4-il)-acético y aceto-hidrazida.

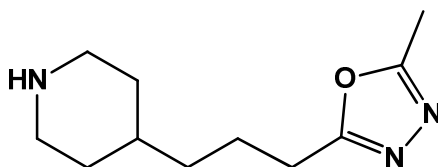
35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (1H, s a), 8.32 (1H, s a), 3.28 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.80 (2H, d), 2.43 (3H, s), 2.03 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.40 (2H, m).

**Intermediario BE**

**2-metil-5-(2-(piperidin-4-il)-etil)-1,3,4-oxadiazol**

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario B, pasos 1 a 3, a partir del ácido 3-(1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-4-il)-propanoico y aceto-hidrazida.

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.10 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.63 (2H, m), 2.45 (3H, s), 1.72 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.15 (2H, m).

**Intermediario BF****2-metil-5-(3-(piperidin-4-il)-propil)-1,3,4-oxadiazol**

Paso 1: 4-(4-(2-acetil-hidrazinil)-4-oxo-butil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

15 El ácido 4-(1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-4-il)-butanoico (comercialmente disponible) (2.00 gramos, 6.50 milimoles), y aceto-hidrazida (0.588 gramos, 7.15 milimoles), se colocaron en un matraz con EtOAc (10 mililitros). Se agregó DIPEA (3.40 mililitros, 19.49 milimoles), seguida por la adición lenta de T3P® (al 50 por ciento en EtOAc) (5.69 mililitros, 9.75 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/(EtOAc:MeOH - 10:1), para proporcionar el compuesto del título.

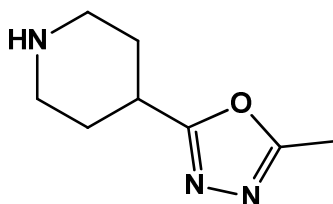
20 Paso 2: 4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

25 El 4-(4-(2-acetil-hidrazinil)-4-oxo-butil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (2.00 gramos, 6.11 milimoles) se colocó en un matraz con DCM (75 mililitros). Se agregó DIPEA (6.40 mililitros, 36.7 milimoles), seguida por PS-PPh<sub>3</sub> (4.36 gramos, 9.16 milimoles), y hexacloro-etano (4.34 gramos, 18.33 milimoles). Después de agitar a 45°C durante 4 horas, el PS-PPh<sub>3</sub> se removió mediante filtración, y se lavó con DCM. El filtrado se dividió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/(EtOAc:MeOH, 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y el solvente se removió al vacío, para dar el compuesto del título;

Paso 3: 2-metil-5-(3-(piperidin-4-il)-propil)-1,3,4-oxadiazol

30 El 4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 2) (530 miligramos, 1.71 milimoles) se colocó en un matraz con DCM (2 mililitros). Se agregó TFA (1.32 mililitros, 17.13 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 mililitros), y se trató con MP-carbonato (2 gramos, aproximadamente 2.5 milimoles/gramo de carga, carbonato ácido soportado por polímero macroporoso). Después de poner en remolino durante 10 minutos, el pH se probó para asegurar que se hubiera neutralizado todo el TFA. La resina se filtró y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título. No se hizo ninguna purificación adicional.

35  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.15 (s muy ancho), 3.12 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.70 (2H, m), 2.42 (3H, s), 1.70 (4H, m), 1.45 (1H, m), 1.28 (2H, m), 1.12 (2H, m).

**Intermediario BG****2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol**

**Paso 1:** 4-(2-acetil-hidrazin-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en acetato de etilo) (73.2 mililitros, 124 milimoles) a una solución de ácido 1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-4-carboxílico (comercialmente disponible) (30 gramos, 113 milimoles), aceto-hidrazida (9.20 gramos, 124 mili-moles), y DIPEA (59.2 mililitros, 339 mili-moles) en EtOAc (500 mililitros) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/ (EtOAc:MeOH - 10:1), para proporcionar el compuesto del título.

LCMS: Rt 0.84 minutos; MS m/z 284 [M-H]-; Método 2minBajopHv03.

**Paso 2:** 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

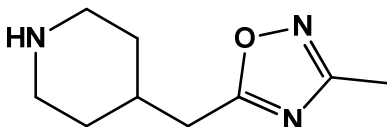
Se agregó SMOPEX®-PPh<sub>3</sub>, 1 milimol/gramo (19.3 gramos, 19.28 milimoles) a una solución de 4-(2-acetil-hidrazin-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (5 gramos, 17.52 mili-moles), hexacloro-etano (12.45 gramos, 52.6 milimoles), y DIPEA (3.06 mililitros, 17.52 milimoles) en DCM (50 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y la resina se lavó con DCM (100 mililitros, 3 veces). El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/EtOAc. Las fracciones del producto se combinaron y el solvente se removió al vacío, para dar el compuesto del título.

LC MS: Rt 1.03 minutos; MS m/z 268.5 [M+H]+; Método 2minBajopHv03.

**Paso 3:** 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol

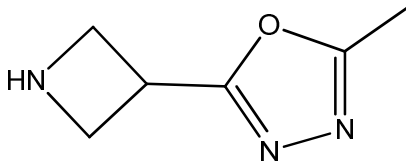
Se agregó con precaución TFA (15 mililitros) a una solución de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 2) (2.3 gramos, 8.60 milimoles) en DCM (15 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó tolueno (30 mililitros), y la mezcla se concentró al vacío para formar una goma. Se agregó éter (100 mililitros), y la mezcla se agitó rápidamente durante 1 hora. El sólido blanco resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con éter (50 mililitros, 2 veces), y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89 (1H, s a), 8.62 (1H, s a), 3.30 (3H, m), 3.07 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.89 (2H, m).

**Intermediario BH****3-metil-5-(piperidin-4-il)-metil-1,2,4-oxadiazol**

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario B, pasos 1 a 3, a partir del ácido 2-(1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-4-il)-acético y (Z)-N'-hidroxi -acetimidamida.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (1H, s a), 8.31 (1H, s a), 3.28 (2H, m), 2.90 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.11 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.41 (2H, m).

**Intermediario BI****2-(azetidín-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol****Paso 1:** N'-acetil-1-benzhidril-azetidín-3-carbohidrazida

Al ácido 1-benzhidril-azetidín-3-carboxílico (preparado de acuerdo con la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2008/214815 A1, página 73, ejemplo 83) en DCM (10 mililitros), se le agregaron aceto-hidrazida (comercialmente disponible), y trietil-amina (2.321 mililitros, 16.65 milimoles), seguidas por T3P® al 50 por ciento en DMF (2.92 mililitros, 5.00 milimoles) por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó T3P® (al 50 por ciento en DMF) (2.92 mililitros, 5.00 milimoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua, y la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo, el cual se solidificó. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

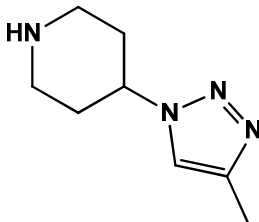
**Paso 2:** 2-(1-benzhidril-azetidín-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

A la N'-acetil-1-benzhidril-azetidín-3-carbohidrazida (554 miligramos, 1.713 milimoles) en DCM (8 mililitros), se le agregaron DIPEA (1.795 mililitros, 10.28 milimoles), trifeníl-fosfina enlazada con polímero (3 milimoles/gramo de carga) (1224 miligramos, 2.57 milimoles), y hexacloro-etano (1217 miligramos, 5.14 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 4 horas. La mezcla se dejó para enfriar a temperatura ambiente, la solución se filtró al vacío, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título como un aceite color amarillo.

LC-MS: Rt = 0.77 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 306.2, Método 2minBajopH.

**Paso 3:** 2-(azetidín-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Al 2-(1-benzhidril-azetidín-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (186 miligramos, 0.609 milimoles) en etanol (5 mililitros), se le agregó Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10 por ciento) (77 miligramos, 0.055 milimoles), y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (4 bar), a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho de Celite® (2.5 gramos), seguido por un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**Intermediario C****4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidina****Paso 1:** 4-((metil-sulfonyl)-oxi)-piperidín-1-carboxilato de terbutilo

El 4-hidroxi-piperidín-1-carboxilato de terbutilo (2.50 gramos, 12.42 milimoles) se colocó en un matraz con THF seco (25 mililitros), y se enfrió utilizando un baño de hielo. Se agregó trietil-amina (2.60 mililitros, 18.63 milimoles), seguida por la adición por goteo de cloruro de mesilo (1.16 mililitros, 14.91 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas, y entonces se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1M, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino grisáceo;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.81 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.18 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.40 (9H, s).

**Paso 2:** 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidín-1-carboxilato de terbutilo, 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidín-1-carboxilato de terbutilo

El 4-metil-1H-1,2,3-triazol (357 miligramos, 4.30 milimoles) se colocó en un matraz con DMF seca (5 mililitros). Se agregó hidruro de sodio (186 miligramos, 4.65 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó 4-((metil-sulfonyl)-oxi)-piperidín-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (1.00 gramos, 3.58 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/(EtOAc:MeOH - 10:1) para proporcionar:

Producto del Paso 2a: 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidín-1-carboxilato de terbutilo;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.52 (1H, s), 4.60 (1H, m), 3.93 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.03 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.40 (9H, s).

Producto del Paso 2b: 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidín-1-carboxilato de terbutilo;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (1H, s), 4.62 (1H, m), 4.02 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.01 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.42 (9H, s).

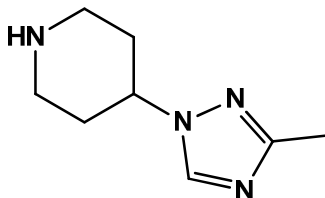
Producto del Paso 2c: 4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidín-1-carboxilato de terbutilo;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.49 (1H, s), 4.51 (1H, m), 4.08 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.95 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.42 (9H, s).

**Paso 3:** 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidina

El 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidín-1-carboxilato de terbutilo (Producto paso 2b) (120 miligramos, 0.45 milimoles) se colocó en un matraz con DCM (0.5 mililitros). Se agregó TFA (0.347 mililitros, 4.51 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió

en acetonitrilo (5 mililitros), y se trató con MP-carbonato (1 gramo, aproximadamente 2.5 milimoles/gramo de carga, carbonato ácido soportado por polímero macroporoso). Después de poner en remolino durante 10 minutos, el pH se probó para asegurar que se hubiera neutralizado todo el TFA. La resina se filtró y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título. No se hizo ninguna purificación adicional.

5

**Intermediario CA****4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidina**

**Paso 1:** 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El 3-metil-1H-1,2,4-triazol (375 miligramos, 4.51 milimoles) se colocó en un matraz con DMF seca (5 mililitros). Se agregó hidruro de sodio (195 miligramos, 4.89 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó entonces el 4-((metil-sulfonil)-oxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (Intermediario C, paso 1) (1.00 gramos, 3.58 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/

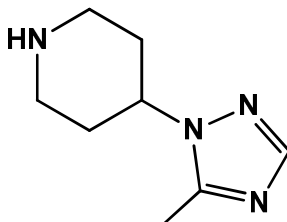
(EtOAc:MeOH - 10:1), para proporcionar:  
Producto del Paso 1a: 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (1H, s), 4.48 (1H, m), 4.01 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.40 (9H, s).

Producto del Paso 1b: 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (1H, s), 4.45 (1H, m), 4.02 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.82 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.41 (9H, s).

25

**Paso 2:** 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidina

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario C, paso 3, utilizando 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, para proporcionar el compuesto del título.

**Intermediario CB****4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidina**

**Paso 1:** 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

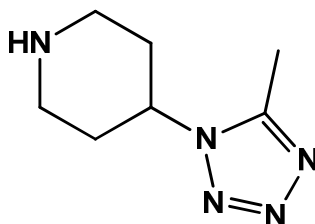
Véase el Intermediario CA (paso 2).

**Paso 2:** 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidina

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario C, paso 3, utilizando 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, para proporcionar el compuesto del título.

40

**Intermediario CC****4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidina**



**Paso 1:** 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

5 El 5-metil-2H-tetrazol (181 miligramos, 2.15 milimoles) se colocó en un matraz con DMF seca (5 mililitros). Se agregó hidruro de sodio (93 miligramos, 2.33 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó entonces 4-((metil-sulfonil)-oxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (Intermediario C, paso 1) (500 miligramos, 1.79 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/(EtOAc:MeOH

10 - 10:1), para proporcionar:  
Producto del Paso 1a: 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.50 (1H, m), 3.98 (2H, m), 3.03 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.18 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.41 (9H, s).

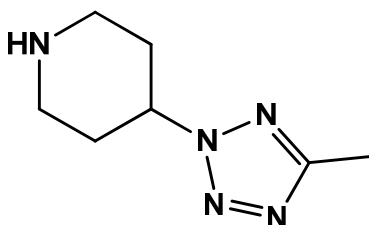
15 Producto del Paso 1b: 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.65 (1H, m), 4.08 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.01 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.43 (9H, s).

**Paso 2:** 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidina

20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario C, paso 3, utilizando el 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo, para proporcionar el compuesto del título.

#### Intermediario CD

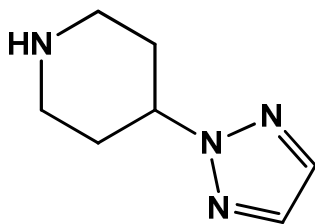
##### 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)-piperidina



25 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario C, mediante el reemplazo del 4-metil-1H-1,2,3-triazol (paso 2) con 5-metil-2H-tetrazol. Se aislaron dos productos en este paso: 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo. El 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo se llevó adelante al paso 3.

#### Intermediario CE

##### 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidina



35 **Paso 1:** 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El 1,2,3-triazol (148 miligramos, 2.15 milimoles) se colocó en un matraz con DMF seca (5 mililitros). Se agregó hidruro de sodio (93 miligramos, 2.33 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos.



Se agregó entonces 4-((metil-sulfonil)-oxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (Intermediario C, paso 1) (500 miligramos, 1.79 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/(EtOAc:MeOH

5 - 10:1) para proporcionar:  
 Producto del Paso 1a: 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.80 (1H, s), 4.73 (1H, m), 3.97 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.41 (9H, s).

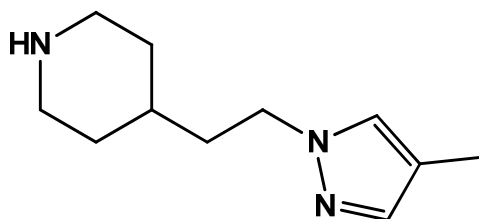
10 Producto del Paso 1b: 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo;  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 (1H, s), 7.73 (1H, s), 4.73 (1H, m), 4.07 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.06 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.41 (9H, s).

Paso 2: 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidina

15 El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario C, paso 3, utilizando 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo para proporcionar el compuesto del título.

#### Intermediario CF

#### 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-etil)-piperidina



20 Paso 1: 4-(2-((metil-sulfonil)-oxi)-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo  
 El 4-(hidroxi-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (comercialmente disponible) (1.00 gramos, 4.36 milimoles) se colocó en un matraz con THF seco (10 mililitros), y se enfrió utilizando un baño de hielo. Se agregó trietil-amina (0.53 gramos, 5.23 milimoles), seguida por la adición por goteo de cloruro de mesilo (0.60 gramos, 5.23 milimoles). Después de agitar a 0°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título;  
 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.23 (2H, t), 4.02 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.18 (3H, s), 2.69 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.60 (2H, t), 1.40 (9H, s), 1.00 (2H, m).

Paso 2: 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

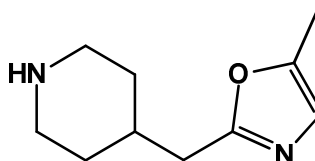
30 El 4-(2-((metil-sulfonil)-oxi)-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (500 miligramos, 1.70 milimoles), y 4-metil-1H-pirazol (168 miligramos, 2.04 milimoles), se colocaron en un matraz con DMF seca (5 mililitros). Se agregó carbonato de potasio (471 miligramos, 3.41 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/(EtOAc:MeOH - 10:1), para proporcionar el compuesto del título;  
 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.49 (1H, s), 7.20 (1H, s), 4.05 (2H, t), 3.90 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.69 (2H, t), 1.62 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.31 (1H, m), 1.00 (2H, m).

Paso 3: 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-etil)-piperidina

40 El 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (280 miligramos, 0.954 milimoles) se colocó en un matraz con MeOH seco (1 mililitro). Se agregó HCl 4M/dioxano (1.19 mililitros, 4.77 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título.  
 45

#### Intermediario CG

#### 5-metil-2-(piperidin-4-il-metil)-oxazol



50 Paso 1: 4-(2-oxo-2-(prop-2-in-1-il-amino)-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El ácido 2-(1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-4-il)-acético (2.00 gramos, 8.22 milimoles), y 2-amino-propan-1-ol (3.09 gramos, 41.1 milimoles), se colocaron en un matraz con DMF seca (10 mililitros). Se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en DMF) (9.60 mililitros, 16.44 mili-moles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título, el cual se cristalizó lentamente.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.28 (1H, t), 3.90 (2H, m), 3.84 (2H, d), 3.10 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.82 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.00 (2H, m).

**Paso 2:** 4-((5-metil-oxazol-2-il)-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El 4-(2-oxo-2-(prop-2-in-1-il-amino)-etil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.50 gramos, 5.35 milimoles) se colocó en un matraz con DCM seco (50 mililitros). Se agregó cloruro de oro(III) (0.325 gramos, 1.07 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se dividió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/ EtOAc, para proporcionar el compuesto del título;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.70 (1H, s), 3.90 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.60 (2H, d), 2.28 (3H, s), 1.88 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.09 (2H, m).

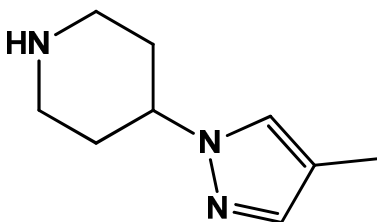
**Paso 3:** 5-metil-2-(piperidin-4-il-metil)-oxazol

El 4-((5-metil-oxazol-2-il)-metil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 2) (400 miligramos, 1.43 milimoles) se colocó en un matraz con DCM seco (5 mililitros). Se agregó TFA (1.00 mililitros, 12.98 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, para dar el compuesto del título;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (1H, s ancho), 8.23 (1H, s ancho), 6.72 (1H, s), 3.28 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.69 (2H, d), 2.25 (3H, s), 2.00 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.38 (2H, m).

#### Intermediario CH

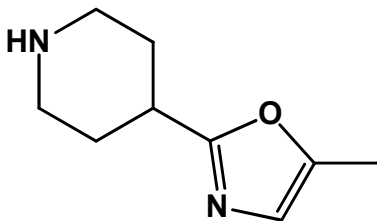
##### 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-piperidina



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario CF a partir del 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terbutilo.

#### Intermediario CI

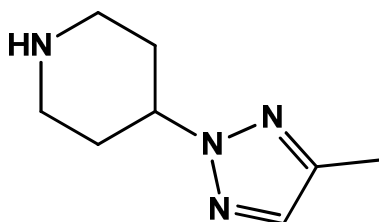
##### 5-metil-2-(piperidin-4-il)-oxazol



El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario CG, a partir del ácido 1-(terbutoxi-carbonil)-piperidin-4-carboxílico y prop-2-in-1-amina.

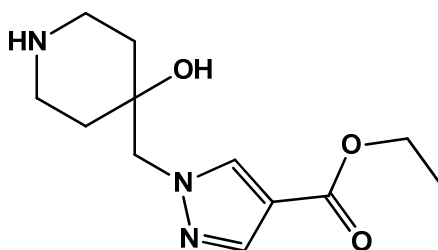
#### Intermediario CJ

##### 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidina



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (Intermediario C, paso 2) mediante un método similar a aquél del intermediario C, paso 3.

5 **Intermediario D**  
**1-((4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Paso 1: 4-((4-(etoxi-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

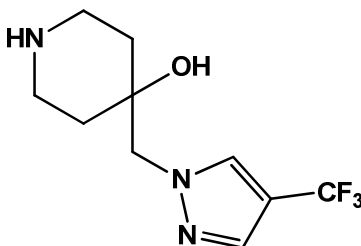
10 El 1-oxa-6-azaespiro-[2.5]-octan-6-carboxilato de terbutilo (1.00 gramos, 4.69 milimoles), y 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0.789 gramos, 5.63 milimoles) se colocaron en un matraz con DMF seca (10 mililitros). Se agregó carbonato de potasio (1.296 gramos, 9.38 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título; LC-MS Rt = 1.02 minutos; [M+H]<sup>+</sup> 354.5; Método 2minBajopHv03.

Paso 2: 1-((4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 El 4-((4-(etoxi-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (1.50 gramos, 4.24 milimoles) se colocó en un matraz con EtOH seco, (5 mililitros). Se agregó HCl 4M en dioxano (5.31 mililitros, 21.22 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.90 (1H, s ancho), 8.58 (1H, s ancho), 8.28 (1H, s), 7.89 (1H, s), 4.22 (2H, c), 4.18 (2H, s), 3.58 (1H, s), 3.10 (2H, m), 2.99 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.25 (3H, t).

**Intermediario DA**

25 **4-((4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-4-ol**

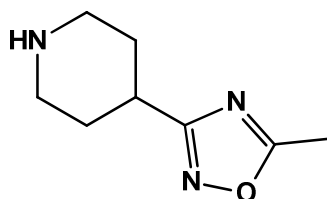


El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario D, mediante el reemplazo del 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (paso 1) con 4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (1H, s ancho), 8.62 (1H, s ancho), 8.31 (1H, s), 7.92 (1H, s), 4.22 (2H, s), 3.59 (1H, s), 3.11 (2H, m), 2.99 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.52 (2H, m).

**Intermediario E**

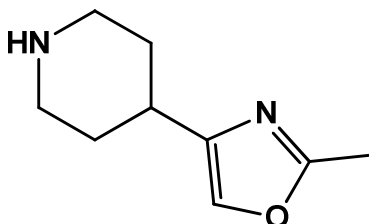
**5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol**



El compuesto del título está disponible comercialmente como la sal de clorhidrato.

#### Intermediario F

##### 5 2-metil-4-(piperidin-4-il)-oxazol



#### Paso 1: 4-(2-bromo-acetil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El 4-acetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.00 gramos, 8.80 milimoles) se colocó en un matraz con THF seco (20 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se agregó lentamente bis-(trimetil-silil)-amida de litio (1M en tolueno) (9.24 mililitros, 9.24 milimoles) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se agregó por goteo cloruro de trimetil-sililo (1.24 mililitros, 9.68 mili-moles), y la mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, y se volvió a enfriar hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se agregó por goteo bromo (0.453 mililitros, 8.80 milimoles), y la mezcla se dejó regresar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con una mezcla del tiosulfato de sodio al 10 por ciento (20 mililitros), y cloruro de amonio saturado (20 mililitros). La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino color café claro.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4.42 (2H, s), 3.82 (2H, m), 2.70 (3H, m), 1.72 (2H, m), 1.30 (9H, s), 1.22 (2H, m).

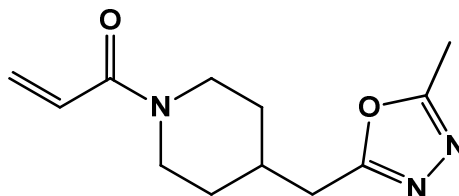
#### Paso 2: 2-metil-4-(piperidin-4-il)-oxazol

El 4-(2-bromo-acetil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (500 miligramos, 1.63 milimoles), y acetamida (1929 miligramos, 32.7 milimoles), se colocaron en un matraz y se calentaron a  $130^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla se vertió en EtOAc (50 mililitros), y la suspensión resultante se recolectó mediante filtración y se secó, para proporcionar el compuesto del título.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.63 (1H, s ancho), 8.39 (1H, s ancho), 7.78 (1H, s), 3.30 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.02 (2H, m), 1.69 (2H, m).

#### Intermediario G

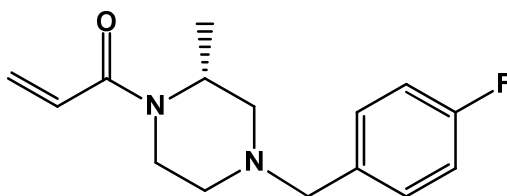
##### 30 1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona



El 2-metil-5-(piperidin-4-il-metil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) (6.00 gramos, 14.66 milimoles), y trietil-amina (7.42 gramos, 73.3 milimoles), se colocaron en un matraz con DCM seco (100 mililitros), y se enfriaron utilizando un baño de hielo. Se agregó por goteo cloruro de acrilóilo (1.59 gramos, 17.59 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se dividió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y el solvente se removió al vacío, para dar un aceite color naranja. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/(EtOAc:MeOH - 10:1), proporcionó el compuesto del título como un aceite dorado;  
LC-MS Rt = 0.73 minutos;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  236.2; Método 2minBajopHv03.

#### Intermediario GA

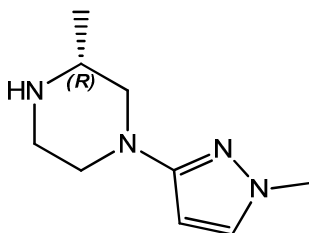
##### (R)-1-(4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

**Paso 1:** (R)-1-(4-fluorobencil)-3-metil-piperazina

La (R)-2-metil-piperazina (15.5 gramos, 155 milimoles), y 1-(cloro-metil)-4-fluoro-benceno (23.49 gramos, 162 milimoles) se colocaron en un matraz con MeOH seco (250 mililitros). Se agregó bicarbonato de sodio (39 gramos, 464 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, las sales se filtraron. El solvente se removió al vacío, y el sólido resultante se calentó a reflujo en EtOAc. La solución/suspensión caliente se filtró caliente para remover más sales, y el solvente se removió al vacío. El residuo se trituró en isohexano, y el sólido se removió mediante filtración. El licor madre se concentró al vacío, y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 10 por ciento de MeOH en DCM, para proporcionar el compuesto del título.

**Paso 2:** (R)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó a partir de la (R)-1-(4-fluorobencil)-3-metil-piperazina (paso 1) y cloruro de acrilóilo, empleando un método similar a aquél del intermediario G.

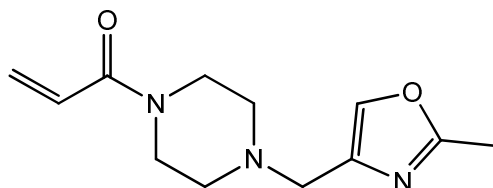
**Intermediario H****(R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazina****Paso 1:** (R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

El dicitclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (11.46 mili-gramos, 0.024 milimoles), y tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (22.01 miligramos, 0.024 milimoles) en DME (1 mililitro), se agitaron durante 3 minutos. En un matraz de fondo redondo de 10 mililitros separado, se mezclaron terbutóxido de sodio (64.7 miligramos, 0.673 milimoles) y 3-yodo-1-metil-1H-pirazol (0.052 mililitros, 0.481 mili-moles) en DME (1 mililitro), para dar una suspensión blanca. A esta mezcla se le agregó la suspensión del catalizador, seguida por terbutóxido de sodio (64.7 miligramos, 0.673 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mililitros), y se lavó con agua (30 mililitros) y salmuera saturada (30 mililitros). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases, y se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite color naranja oscuro.

**Paso 2:** (R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazina

El (R)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (73 miligramos, 0.260 milimoles) en DCM (3 mililitros) se trató con TFA (1 mililitro, 12.98 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y la mezcla se aplicó a una columna Isolute® SCX-2, eluyendo con MeOH, para proporcionar el compuesto del título.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15 (1H, s), 5.62 (1H, s), 3.76 (3H, s), 3.59 (1H, m), 3.51 (1H, m), 2.90-3.10 (3H, m), 2.70 (1H, m), 2.32 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.10 (3H, d).

**Intermediario IA****1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona****Paso 1:** 4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (2.29 gramos, 10.80 milimoles) a una solución de piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.68 gramos, 9.00 milimoles), y 2-metil-oxazol-4-carbaldehído (1.00 gramos, 9.00 milimoles) en 1,2-dicloroetano (25 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío hasta obtener 5 mililitros, y se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 100 por ciento (MeOH al 10 por ciento en EtOAc) en iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80 (1H, s), 3.35 (2H, s), 3.28 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.32 (4H, m), 1.40 (9H, s).

**Paso 2:** 2-metil-4-(piperazin-1-il-metil)-oxazol

Se agregó TFA (2 mililitros) a una solución de 4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (paso 1) (850 miligramos, 3.02 milimoles) en DCM (20 mililitros), y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó tolueno (100 mililitros), y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se concentró al vacío, y se trituró con éter, para dar el compuesto del título como una sal de ditrifluoroacetato.

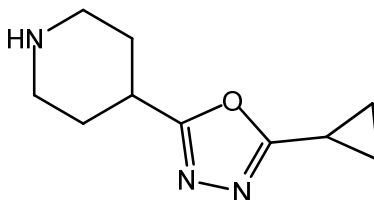
**Paso 3:** 1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona

Se agregó por goteo cloruro de acrilóilo (0.262 mililitros, 3.23 milimoles) a una solución de 2-metil-4-(piperazin-1-il-metil)-oxazol (paso 2) (1.1 gramos, 2.69 milimoles), y TEA (1.873 mililitros, 13.44 milimoles) en DCM (10 mililitros) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La reacción se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces). Las soluciones acuosas se combinaron, se saturaron con cloruro de sodio, y se extrajeron con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM hasta MeOH al 10 por ciento en DCM utilizando los valores predeterminados del instrumento. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite color amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (1H, s), 6.47 (1H, dd), 6.29 (1H, dd), 5.70 (1H, dd), 3.75 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.47 (2H, s), 2.53 (4H, m), 2.47 (3H, s).

### Intermediario IB

#### 2-ciclopropil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



**Paso 1:** 4-(2-(ciclopropan-carbonil)-hidrazin-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Al ácido ciclopropan-carboxílico (comercialmente disponible) (0.164 mililitros, 2.055 milimoles), y 4-(hidrazin-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (comercialmente disponible) (500 miligramos, 2.055 milimoles) en DCM (10 mililitros), se les agregó por goteo trietil-amina (1.432 mililitros, 10.28 milimoles), seguida por T3P® (al 50 por ciento en DMF) (1.440 mililitros, 2.466 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua, y la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

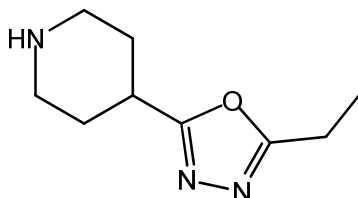
**Paso 2:** 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Al 4-(2-(ciclopropan-carbonil)-hidrazin-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (593 miligramos, 1.904 milimoles) en THF (10 mililitros), se le agregó reactivo de Burgess (1135 miligramos, 4.76 milimoles), y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua, y la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó utilizando una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida, y el producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**Paso 3:** 2-ciclopropil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol

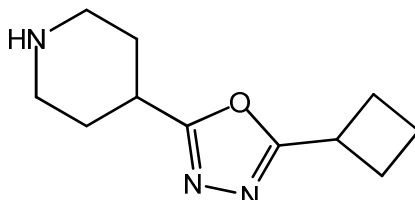
Al 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (593 miligramos, 2.021 milimoles) en DCM (7 mililitros), se le agregó TFA (1.869 mililitros, 24.26 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-

2 eluyendo con MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

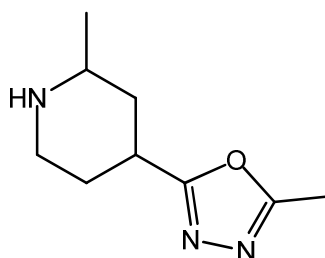
**Intermediario IC**5 **2-etil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol**

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario IB a partir de ácido propiónico y 4-(hidrazin-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (disponible comercialmente).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.59 (1H, a), 3.00 a 2.91 (3H, multiplete), 2.81 (2H, c), 2.58 (2H, t), 1.88 (2H, d a), 1.57 (2H, c), 1.24 (3H, t).

**Intermediario ID**15 **2-ciclobutil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol**

El compuesto del título se preparó mediante un método similar a aquél del intermediario IB a partir de ácido ciclobutan-carboxílico y 4-(hidrazin-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo.

**Intermediario J**20 **2-metil-5-(2-metil-piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol**Paso 1: 2-metil-piperidin-4-carboxilato de metilo

Al 2-cloro-6-metil-isonicotinato de metilo (1 gramo, 5.39 mili-moles) en etanol (10.78 mililitros), se le agregó catalizador de Nishimura (0.052 gramos, 0.108 milimoles), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 18 horas. Se agregó catalizador de Nishimura adicional (100 miligramos), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 5 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró sobre un cartucho de Celite® (10 gramos), y el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.87 (1H, a), 3.63 (3H, s), 3.25 (1H, d a), 3.1 (1H, multiplete a), 2.86 (1H, t), 2.68 (1H, t), 1.99 (2H, t), 1.67 (2H, t), 1.67 (1H, c), 1.47 (1H, q), 1.24 (3H, d).

Paso 2: 4-metil-2-metil-piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terbutilo

Al 2-metil-piperidin-4-carboxilato de metilo (8.7 gramos, 44.9 milimoles) en DCM (96 mililitros) y metanol (16.04 mililitros), se le agregó trietil-amina (8.14 mililitros, 58.4 milimoles), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se agregó dicarbonato de diterbutilo (14.60 mililitros, 62.9 milimoles), seguido por trietil-amina (8.14 mililitros, 58.4 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

40 A la mezcla de reacción se le agregó HCl 0.1 M, y la porción acuosa se retroextrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida.

El residuo se diluyó con EtOAc, y la porción orgánica se lavó con un exceso de agua, salmuera, se secó sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

5 **Paso 3:** Ácido 1-(terbutoxi-carbonil)-2-metil-piperidin-4-carboxílico

Al 4-metil-2-metil-piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terbutilo (12.28 gramos, 47.7 milimoles) en THF (250 mililitros), se le agregó hidróxido de litio 2M (71.6 mililitros, 143 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se lavó con DCM y la fase acuosa se acidificó a un pH de 4, utilizando HCl 1M. El producto se extrajo utilizando DCM, y los extractos orgánicos se secaron sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título.

15 **Paso 4:** 4-(2-acetil-hidrazin-carbonil)-2-metil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó por goteo T3P® al 50 por ciento en DMF (2.504 mililitros, 4.29 milimoles) a una solución de ácido 1-(terbutoxi-carbonil)-2-metil-piperidin-4-carboxílico (1 gramo, 3.57 milimoles), aceto-hidrazida (comercialmente disponible) (0.265 gramos, 3.57 milimoles), y trietil-amina (1.993 mililitros, 14.30 milimoles) en DCM (15 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por metanol en EtOAc (10 por ciento), proporcionó el compuesto del título.

20 **Paso 5:** 2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

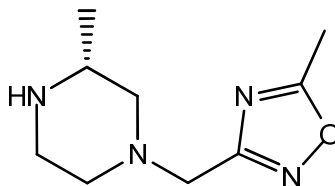
Al 4-(2-acetil-hidrazin-carbonil)-2-metil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (780 miligramos, 2.61 milimoles) en DCM (10 mililitros), se le agregaron DIPEA (2.73 mililitros, 15.63 milimoles), trifenil-fosfina enlazada con polímero (3 milimoles/gramo de carga) (1861 miligramos, 3.91 milimoles), y hexacloro-etano (1850 miligramos, 7.82 milimoles). La reacción se calentó a 45°C durante 4 horas y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró al vacío. El solvente se removió bajo presión reducida. Al residuo se le agregó DCM, y la porción orgánica se lavó con HCl 1M, se secó sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título.

30 **Paso 6:** 2-metil-5-(2-metil-piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol

Al 2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (620 miligramos, 2.204 milimoles) en DCM (10 mililitros), se le agregó TFA (2.037 mililitros, 26.4 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**Intermediario K**

**(R)-5-metil-3-((3-metil-piperazin-1-il)-metil)-1,2,4-oxadiazol**



40 **Paso 1:** (R)-4-(ciano-metil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Al (R)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (500 miligramos, 2.497 milimoles) en THF (10 mililitros), se le agregó tetrametil-guanidina (0.458 mililitros, 3.62 milimoles), y la mezcla se enfrió hasta 0°C utilizando un baño de hielo. Se agregó bromo-acetonitrilo (0.209 mililitros, 3.00 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le agregaron EtOAc y agua. La porción orgánica se lavó con un exceso de agua, salmuera, se secó sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

50 **Paso 2:** (R)-4-(2-(hidroxi-amino)-2-iminoetil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Al (R)-4-(ciano-metil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (250 miligramos, 1.045 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agregó clorhidrato de hidroxilamina (123 miligramos, 1.776 milimoles), seguido por tetrametil-guanidina (0.225 mililitros, 1.776 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 4 horas. Se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (123 miligramos, 1.776 milimoles), y tetrametil-guanidina (0.225 mililitros, 1.776 milimoles) adicionales, y se continuó el calentamiento a 70°C durante 18 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó EtOAc. La porción orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre una columna de separación de fases, y el solvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional.



**Paso 3:** (R,Z)-4-(2-(acetoxi-imino)-2-amino-etil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó por goteo T3P® (al 50 por ciento en DMF) (0.617 mililitros, 1.057 milimoles) a una solución de (R)-4-(2-(hidroxi-amino)-2-iminoetil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (240 miligramos, 0.881 milimoles), ácido acético (0.050 mililitros, 0.881 milimoles), y trietil-amina (0.614 mililitros, 4.41 milimoles) en DCM (4 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en EtOAc, y se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida, y el producto crudo se utilizó sin purificación adicional.

**Paso 4:** (R)-2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

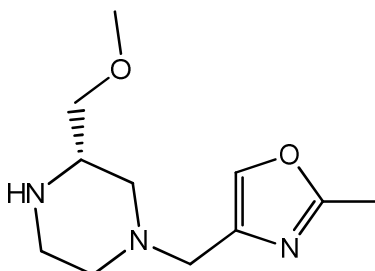
Al (R,Z)-4-(2-(acetoxi-imino)-2-amino-etil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (277 miligramos, 0.881 milimoles) en tolueno (5 mililitros), se le agregó una espátula de tamices moleculares, y la mezcla resultante se calentó utilizando radiación de microondas a 120°C durante 4 horas. Los tamices moleculares se removieron mediante filtración al vacío, y el solvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional.

**Paso 5:** (R)-5-metil-3-((3-metil-piperazin-1-il)-metil)-1,2,4-oxadiazol

Al (R)-2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (119 miligramos, 0.402 milimoles) en DCM (1 mililitro), se le agregó TFA (0.371 mililitros, 4.82 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida, y el producto crudo se utilizó sin purificación adicional.

#### Intermediario L

**(S)-4-((3-(metoxi-metil)-piperazin-1-il)-metil)-2-metil-oxazol**



**Paso 1:** (S)-2-(hidroxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Al (S)-2-(hidroxi-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 miligramos, 0.462 milimoles) en MeOH (3 mililitros) y ácido acético (0.300 mililitros), se le agregó 2-metil-oxazol-4-carbaldehído (comercialmente disponible) (77 miligramos, 0.694 milimoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó entonces 2-picolina-borano (78 miligramos, 0.740 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente del 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional.

**Paso 2:** (S)-2-(metoxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

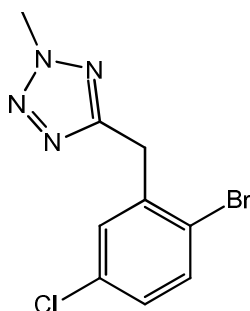
Al (S)-2-(hidroxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (111 miligramos, 0.356 milimoles) a 0°C bajo nitrógeno, se le agregó hidruro de sodio (17.11 miligramos, 0.428 milimoles), y la mezcla se dejó agitándose durante 15 minutos. Se agregó yodo-metano (0.027 mililitros, 0.428 milimoles), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. Se agregó EtOAc a la mezcla de reacción, y la porción orgánica se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, y se secó sobre una columna de separación de fases. El solvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**Paso 3:** (S)-4-((3-(metoxi-metil)-piperazin-1-il)-metil)-2-metil-oxazol

Al (S)-2-(metoxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (90 miligramos, 0.277 milimoles) en DCM (3 mililitros), se le agregó TFA (0.256 mililitros, 3.32 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH, seguido por NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

#### Intermediario M

**5-(2-bromo-5-cloro-bencil)-2-metil-2H-tetrazol**

**Paso 1:** 2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-acetoniitrilo

Se agregó KCN (0.275 gramos, 4.22 milimoles) a una mezcla de 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-cloro-benceno (1 gramo, 3.52 mili-moles) en DMF (4 mililitros) y agua (4.00 mililitros), y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 mililitros, 2 veces), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con del 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, para dar el producto del título como un sólido blanco.

**Paso 2:** 5-(2-bromo-5-cloro-bencil)-2H-tetrazol

El 2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-acetoniitrilo (paso 1) (100 mili-gramos, 0.434 milimoles), clorhidrato de trietil-amina (71.7 mili-gramos, 0.521 milimoles), y NaN<sub>3</sub> (33.8 miligramos, 0.521 milimoles) se combinaron en tolueno (2 mililitros), y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregaron HCl 1M (10 mililitros), y acetato de etilo (10 mililitros), y se continuó la agitación durante 30 minutos. Las capas resultantes se separaron, y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mililitros), y se concentraron al vacío. Se agregó NaOH 2M (20 mililitros), y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se filtró, y el filtrado se acidificó con HCl concentrado. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con agua (10 mililitros, 2 veces), y se secó en el horno al vacío, para dar el compuesto del título;

LC MS: Rt 0.93 minutos; MS m/z 273.0, 275.0, 277.1 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

LISTEAN1-007-EXP026-2 se registró como NVP-AFQ926-NX-3.

**Paso 3:** 5-(2-bromo-5-cloro-bencil)-2-metil-2H-tetrazol

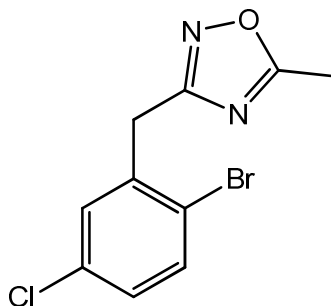
El siguiente procedimiento se llevó a cabo de acuerdo con Bioorganic and medicinal chemistry 19, 19, 2011, 5749: Se agregó con precaución MeI (0.022 mililitros, 0.358 mili-moles) a una solución de 5-(2-bromo-5-cloro-bencil)-2H-tetrazol (89 miligramos, 0.325 milimoles), y trietil-amina (0.054 mililitros, 0.390 milimoles) en acetonitrilo (2 mililitros), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc en isohexano, para dar el producto del título como un sólido blanco.

LC MS; Rt 1.18 minutos; MS m/z 287.4, 289.4, 291.4 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

También se aisló un segundo regioisómero:

5-(2-bromo-5-cloro-bencil)-1-metil-2H-tetrazol

LC MS: Rt 1.00 minutos; MS m/z 287.3, 289.3, 291.3 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

**Intermediario N****3-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol****Paso 1:** (Z)-2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-N'-hidroxi-acetimidamida.

(Preparada de acuerdo con J. Med. Chem. 2008, 51 (11), 3182-3193):

Se agregó NH<sub>2</sub>OH.HCl (102 miligramos, 1.464 milimoles) a una mezcla que comprendía 2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-acetoniitrilo (Intermediario M, paso 1) (250 miligramos, 1.085 milimoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 miligramos, 1.085 milimoles) en EtOH (5 mililitros), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se desactivó con una solución de HCl 1M (10 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (25 mililitros, 3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mililitros), salmuera (10 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC MS: Rt 0.51 minutos; MS m/z 263.1, 265.1, 267.1 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

**Paso 2:** (Z)-N'-acetoxi-2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-acetimidamida

Se agregó por goteo cloruro de acetilo (0.026 mililitros, 0.361 milimoles) a una solución de (Z)-2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-N'-hidroxi-acetimidamida (95 miligramos, 0.361 milimoles), y TEA (0.050 mililitros, 0.361 milimoles) en DCM (2 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con agua (5 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (15 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar una goma. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en isohexano, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo.

LCMS: Rt 0.96 minutos; MS m/z 305.1, 307.0, 309.0 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

**Paso 3:** 3-(2-bromo-5-cloro-bencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol

Una mezcla que comprendía (Z)-N'-acetoxi-2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-acetimidamida (paso 2) (56 miligramos, 0.183 milimoles), y hexacloro-etano (130 miligramos, 0.550 milimoles) en AcOH (2 mililitros), se agitó brevemente y se calentó utilizando radiación de microondas durante 1 hora a 100°C. Se agregó una porción adicional de hexacloro-etano (43 miligramos, 0.183 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas durante 1 hora adicional a 100°C. Se agregó tolueno (20 mililitros), y la mezcla se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo en isohexano, proporcionó el compuesto del título como un aceite color amarillo.

LC MS: Rt 1.20 minutos; MS m/z 287.3, 289.3, 291.3 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2minBajopHv01.

**Datos biológicos:**

Los compuestos de la invención son adecuados como inhibidores de ATX y se pueden probar en los siguientes ensayos.

*Reactivos* – La LPC (oleoílo (18:1)) se adquirió en Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL), y se solubilizó en metanol a 20 mM. El Amplex Red se obtuvo en Invitrogen Life Technologies (Paisley, Reino Unido), y se disolvió en DMSO a 10 mM. La oxidasa de colina y peroxidasa de radícula roja (HRP) se obtuvieron en Sigma Aldrich (Dorset, Reino Unido (UK)), y se disolvieron en HBSS a 20 Unidades/mililitro y a 200 Unidades/ mililitro, respectivamente. Todos los reactivos se almacenaron a -20°C en alícuotas de un solo uso. Todas las mediciones experimentales se llevaron a cabo en un regulador de ensayo hecho inmediatamente antes de usarse (HBSS, BSA al 0.01 por ciento esencialmente sin ácido graso).

*Proteína* – La ATX humana recombinante se preparó en Novartis (Basilea, CH), en una preparación de células de riñón embrionario humano (HEK), y se almacenaron en suministros de alícuotas de un solo uso de 26 miligramos/mililitro (26 μM), y se almacenaron a -80°C.

*Método* – Todas las mediciones experimentales se llevaron a cabo en placas de poliestireno negras de 384 pozos (bajo volumen, fondo redondo, Corning (3676)). Se utilizó el lector de placas en serie PerkinElmer EnVision (Intensidad de Fluorescencia/ Monocromador de Absorbencia) o Tecan Infinite 200 PRO, para detectar los cambios en la intensidad de fluorescencia.

*Evaluación de la inhibición de ATX* – La actividad de ATX se determinó mediante la medición de la colina liberada en las reacciones que contenían ATX (10 nM), oxidasa de colina (0.1 Unidades/mililitro), HRP (100 Unidades/mililitro), Amplex Red (50 μM), y LPC 18:1 (10 μM). Los compuestos de la invención se prepararon como diluciones en serie de 10 puntos desde 1 μM por duplicado, y se incubaron previamente con ATX a 37°C durante 20 minutos antes de la adición de los reactivos restantes. La colina liberada se midió a partir de los cambios en la intensidad de fluorescencia (lex 530 nanómetros, lem 590 nanómetros) del producto Resurofin a 37°C cada 2 minutos durante un período de 40 minutos. La actividad de la ATX se midió como una pendiente de la porción lineal de la curva del progreso, típicamente entre 14 y 24 minutos.

*Análisis de datos* – Los datos de la pendiente se exportaron al Graphpad Prism (software Graphpad, San Diego, CA), en donde los datos se adaptaron a la ecuación 1.

Ecuación 1:

$$Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

- 5 Los valores IC<sub>50</sub> se determinan a partir de la concentración del compuesto que redujo la actividad total por un 50 por ciento y representan la media de n ≥ 2.

Tabla 1: La siguiente Tabla da los valores IC<sub>50</sub> para los compuestos ejemplificados como se miden en el ensayo anterior.

10

**Tabla 1**

<b>Ejemplo No.</b>	<b>IC<sub>50</sub> (µM)</b>
1	0.0088
2	0.0095
3	0.012
4	0.0058
5	-
5a	0.0035
5b	0.12
6	0.018
7	0.14
8	0.378
9	0.1
10	0.04
11	0.073
12	0.157
13	2.359
14	0.012
15	0.062
16	0.011
17	0.024
18	0.037
19	0.031
20	0.163
21	0.208

## ES 2 742 077 T3

<b>Ejemplo No.</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>
22	0.026
23	0.028
23a	0.0095
24	0.004
25	0.0085
26	0.031
27	0.059
28	0.0063
29	0.032
30	0.011
30a	0.0049
30b	0.1
31	0.0079
32	0.0035
33	0.053
34	0.029
34a	0.018
34b	0.149
35	0.924
36	0.171
37	0.017
38	-
38a	0.02
38b	0.41
39	0.075
40	0.042
41	0.654
42	0.436

## ES 2 742 077 T3

<b>Ejemplo No.</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>
43	2.372
44	0.535
45	0.644
46	0.204
47	0.442
48	0.07
49.1	0.02
49.2	0.477
49.3	0.129
49.4	0.12
49.5	0.32
49.6	0.11
49.7	0.151
49.8	0.354
49.9	0.0059
49.10	0.024
49.11	0.014
49.12	0.049
49.13	0.017
49.14	0.085
49.15	0.127
49.16	1.06
49.17	0.222
49.18	0.13
49.19	0.176
49.20	0.11
50a	0.07
50b	0.079

## ES 2 742 077 T3

<b>Ejemplo No.</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>
49.21	0.016
51	0.077
52	0.017
53	0.002
54	0.0089
55	0.008
56	0.012
57	0.008
58	0.053
59	0.021
60	0.0088
61	0.045
62	0.0042
63	0.0055
64	0.031
65	0.0055
66	0.006
66a	0.0042
66b	0.0046
67	0.0088
68	0.0045
69	0.002
70	0.0042
71	0.006
72	0.29
73	0.0042
74	0.0055
75	1.439

## ES 2 742 077 T3

<b>Ejemplo No.</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>
76	0.073
77	1.993
78	1.456
79	3.145
80	0.454
81	0.013
82	0.785
83	0.846
49.22	0.11
49.23	0.078
49.24	0.045
49.25	0.01
49.26	0.16
49.27	0.11
49.28	0.01
49.29	0.078
49.30	0.052
84	0.0081
85	0.289
86	0.0048
87	0.019
88	0.016
89	0.0035
90	0.049
91	0.16
92	0.0036
93	0.01
94	0.01



## ES 2 742 077 T3

<b>Ejemplo No.</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>
95	0.025
96	0.0083
97	0.023
98	0.066
99	0.025
100	0.0039
101	0.005
102	0.053
103	0.0053
104	0.0039
105	0.0066
106	0.028
107	0.046
108a	0.058
108b	0.061
109	0.016
110	0.0052
111	0.047
112	0.014
115	0.012
114	0.0039
115a	0.018
115b	0.14
116	0.033
117	0.263
118	0.024
119	0.047
120	0.0081

## ES 2 742 077 T3

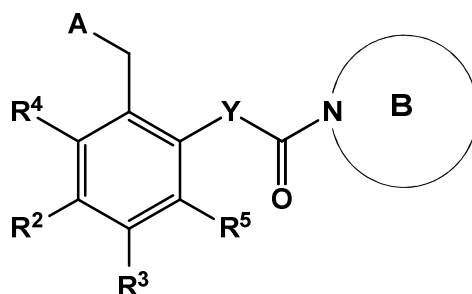
<b>Ejemplo No.</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>
121	0.0069
122	0.058
123	0.0035
124	0.035
125	0.11
126	0.022
127	0.06
128	0.028
129	0.049
130	0.17
131	0.023
132	0.014
133	0.081
134	0.012
135	0.327
136	0.032
137	0.0075
138	0.0063
139	0.067
140.1	0.0059
140.2	0.064
140.3	0.03
140.4	0.043
140.5	0.025
140.6	0.042
140.7	0.042
140.8	0.0088
140.9	0.034

## ES 2 742 077 T3

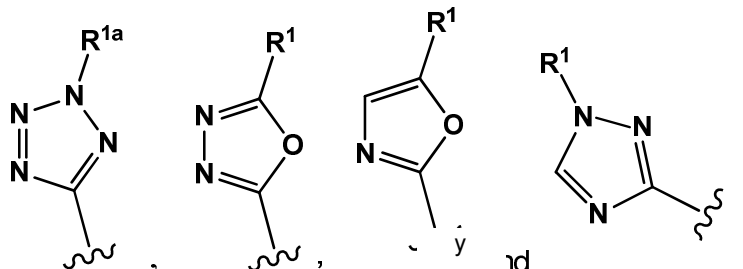
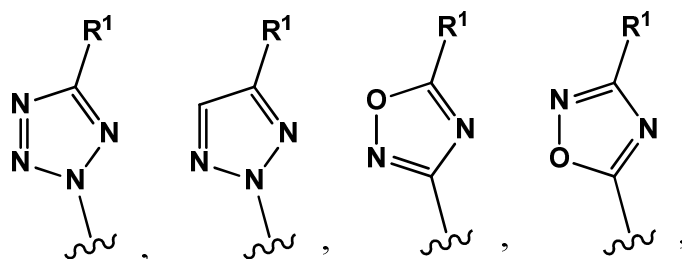
<b>Ejemplo No.</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>
141	0.011
142	0.012
143	0.031
144	0.014
145	0.013
146	0.017
147	0.013
148	0.0089
149	0.0049
150	0.0069
151	0.0031
152	0.0039
153	0.002
154	0.0024
155	0.013
156	0.0053
157	0.0092

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:  
A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



- 10 R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o  
R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o  
R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o  
15 R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;  
Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-  
y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;  
B se selecciona del grupo que consiste en  
20 (1) piperidin-1-ilo,  
(2) piperazin-1-ilo,  
(3) azetidín-1-ilo,  
(4) pirrolidin-1-ilo,  
(5) morfolín-4-ilo,  
(6) 1,4-diazepán-1-ilo,  
(7) tiazolidín-3-ilo, y  
25 (8) 2,5-diazabíciclo[2.2.2]octán-2-ilo;  
en donde cada uno de los anillos (1) a (8) está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
independientemente del grupo que consiste en Q;  
Q se selecciona a partir del grupo que consiste en:  
30 (i) -(CR<sup>Ba</sup>R<sup>Bb</sup>)<sub>n</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros o -(CR<sup>Ba</sup>R<sup>Bb</sup>)<sub>n1</sub>-O-(CR<sup>Ba</sup>R<sup>Bb</sup>)<sub>n</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo  
heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo

que consiste en X;

- (ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo, cuyo fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, cuyo sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;
- (v) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (viii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (ix) hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- (xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)R<sup>Bc</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)R<sup>Bc</sup>;
- (xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)OR<sup>Be</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)OR<sup>Be</sup>;
- (xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ NR<sup>Bd</sup>-C(=O)R<sup>Bc</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>-C(=O)R<sup>Bc</sup>;
- (xiv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ NR<sup>Bd</sup>-C(=O)OR<sup>Bc</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>-C(=O)OR<sup>Bc</sup>;
- (xv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)NR<sup>Bc</sup>R<sup>Bd</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)NR<sup>Bc</sup>R<sup>Bd</sup>;
- (xvi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup>;
- (xvii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>Bf</sup>;
- (xviii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup>;
- (xix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>Bf</sup>;
- (xx) halógeno;
- (xxi) OH;
- (xxii) oxo; y
- (xxiii) CN;
- R<sup>Ba</sup>, R<sup>Bb</sup>, R<sup>Xa</sup>, R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- R<sup>Bc</sup>, R<sup>Be</sup> y R<sup>Bf</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- R<sup>Bd</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o
- R<sup>Bc</sup> y R<sup>Bd</sup> o R<sup>Bd</sup> y R<sup>Be</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;
- X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)R<sup>Xc</sup>,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)OR<sup>Xc</sup>,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;
- R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o
- R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos

de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

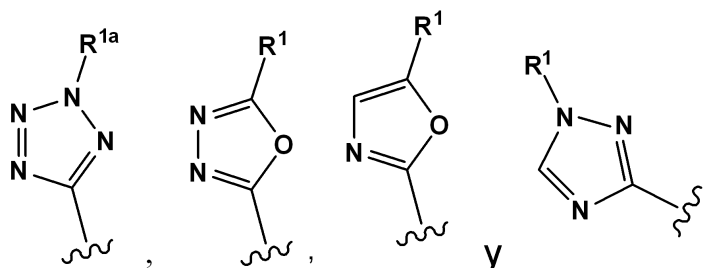
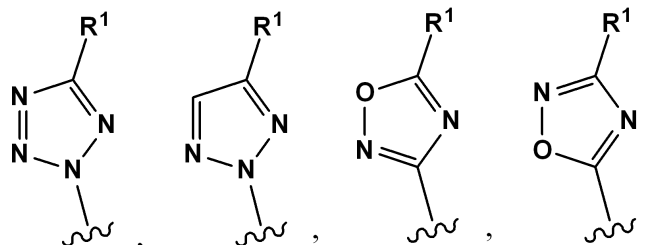
n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



10 R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

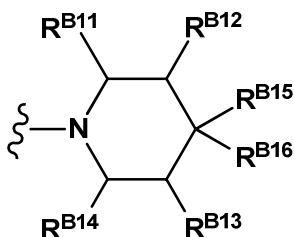
R<sup>4</sup> es halógeno, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son H; o

15 R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN, R<sup>3</sup> es halógeno, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

B se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(1)



20 en donde:

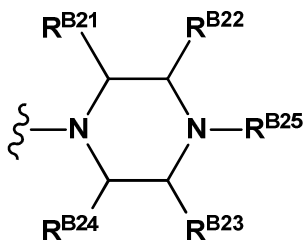
(1.1) R<sup>B11</sup>, R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup> y R<sup>B14</sup> son H; R<sup>B15</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; y R<sup>B16</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

(1.2) R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup>, R<sup>B14</sup>, R<sup>B15</sup> y R<sup>B16</sup> son H; y R<sup>B11</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

(1.3) R<sup>B11</sup>, R<sup>B13</sup>, R<sup>B14</sup>, R<sup>B15</sup> y R<sup>B16</sup> son H; y R<sup>B12</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o

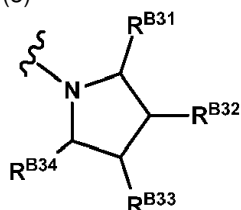
25 (1.4) R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup>, R<sup>B14</sup>, R<sup>B16</sup> son H; R<sup>B11</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y R<sup>B15</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;

(2)



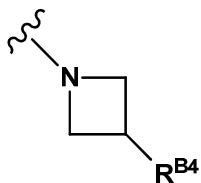
en donde:

- 5 (2.1)  $R^{B21}$ ,  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o  
 (2.2)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o  
 (2.3)  $R^{B21}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B22}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q; o  
 (2.4)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H;  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q;
- 10 (3)



en donde

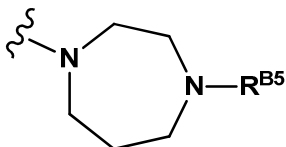
- 15 (3.1)  $R^{B32}$ ,  $R^{B33}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B31}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o  
 (3.2)  $R^{B31}$ ,  $R^{B33}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B32}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q; o  
 (3.3)  $R^{B32}$  y  $R^{B34}$  son H;  $R^{B33}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno;  $R^{B31}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;
- 20 (4)



en donde

$R^{B4}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(5)

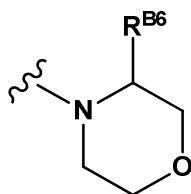


25

en donde

$R^{B5}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

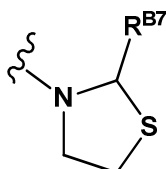
(6)



en donde

$R^{B6}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(7)



5

en donde

$R^{B7}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

(8)



10 en donde

$R^{B8}$  se selecciona a partir de un grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir de un grupo que consiste en

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros en donde el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

15

(ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema anular bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema anular bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros en donde el sistema anular bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

20

(iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(v) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

25

(vi) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(vii) alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(viii) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(ix) hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(x)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$  cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

30

(xi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O) $R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O) $R^{Bc}$ ;

(xii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)OR<sup>Be</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)OR<sup>Be</sup>;

(xiii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ NR<sup>Bd</sup>-C(=O) $R^{Bc}$  o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>-C(=O) $R^{Bc}$ ;

(xiv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ NR<sup>Bd</sup>-C(=O)OR<sup>Bc</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>-C(=O)OR<sup>Bc</sup>;

(xv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)NR<sup>Bc</sup>R<sup>Bd</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -C(=O)NR<sup>Bc</sup>R<sup>Bd</sup>;

35

(xvi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup>;

(xvii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -NR<sup>Bd</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>Bf</sup>;

(xviii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup> o  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -O- $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>Bd</sup>R<sup>Be</sup>;

(xix)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>Bf</sup>;

(xx) halógeno;

40

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

$R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

45

$R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos



de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

5  $R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o  $R^{Bc}$  y  $R^{Bd}$  o  $R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

10 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

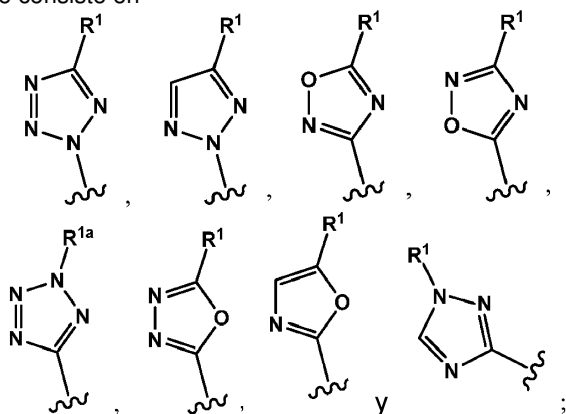
20  $R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

30  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

35 q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A se selecciona a partir del grupo que consiste en



40  $R^1$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^{1a}$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN, y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

45  $R^3$  es halógeno y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H; o

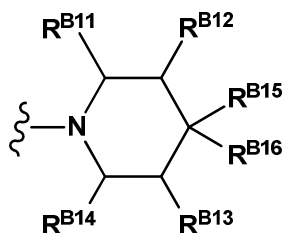
$R^4$  es halógeno y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son H; o

$R^2$  es halógeno,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2H$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$  o CN,  $R_3$  es halógeno y  $R^4$  y  $R^5$  son H;

Y se selecciona a partir del grupo que consiste en  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$  y  $-C=C(CH_3)-$ ;

50 B se selecciona a partir del grupo que consiste en

(1)



en donde

(1.1)  $R^{B11}$ ,  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$  y  $R^{B14}$  son H;  $R^{B15}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; y  $R^{B16}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

(1.2)  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B15}$  y  $R^{B16}$  son H; y  $R^{B11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; o

(1.3)  $R^{B11}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B15}$  y  $R^{B16}$  son H; y  $R^{B12}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1; o

(1.4)  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$ ,  $R^{B14}$ ,  $R^{B16}$  son H;  $R^{B11}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B15}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q1;

Q1 se selecciona a partir del grupo que consiste en

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(ii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema anular bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema anular bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros, en donde el sistema anular bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(v) halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

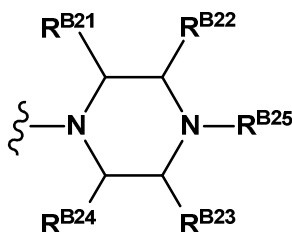
(vi)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$  o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ ;

(vii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;

(viii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$  o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$ ; y

(ix) halógeno;

(2)



en donde

(2.1)  $R^{B21}$ ,  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2; o

(2.2)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2; o

(2.3)  $R^{B21}$ ,  $R^{B23}$ ,  $R^{B24}$ ,  $R^{B25}$  son H; y  $R^{B22}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2; o

(2.4)  $R^{B22}$ ,  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son H;  $R^{B21}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{B25}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en Q2;

Q2 se selecciona a partir del grupo que consiste en

(i)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(ii) haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(iii)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$  o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ ;

(iv)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$  o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ ;

(v)  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$  o  $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Bc}$ ; y

(vi) halógeno;

$R^{Ba}$ ,  $R^{Bb}$ ,  $R^{Xa}$ ,  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5  $R^{Bc}$ ,  $R^{Be}$  y  $R^{Bf}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -fenilo y  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en

10 X;

$R^{Bd}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

$R^{Bc}$  y  $R^{Bd}$  o  $R^{Bd}$  y  $R^{Be}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en X;

15 X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ -cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O) $R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)OR<sup>Xc</sup>,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 átomos de carbono seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

25

$R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independiente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

30

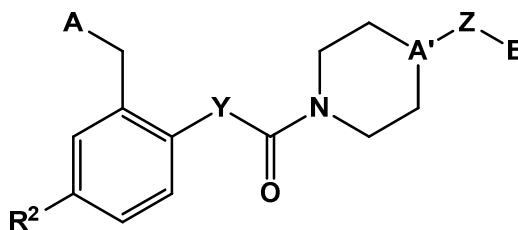
35  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

40

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula (Ia):

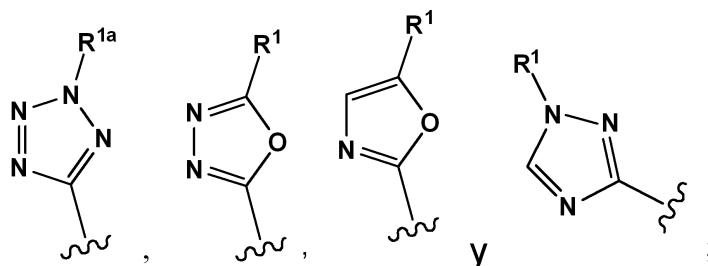
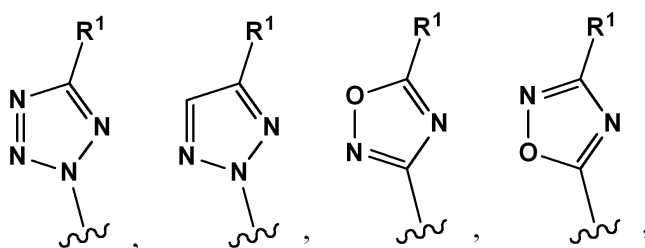


45

(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

5 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se seleccionan independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>8</sup> se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 m, m<sub>1</sub> y m<sub>2</sub> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

(ii) fenilo que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

20 (iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

25 alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, oxo, OH, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)OR<sup>Xc</sup>, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup> y -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)NR<sup>Xd</sup>R<sup>Xe</sup>; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están

sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

30 carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;

R<sup>Xa</sup> y R<sup>Xb</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>Xc</sup>, R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de

35 carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-heterociclilo de 5 o 6 miembros, y -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-

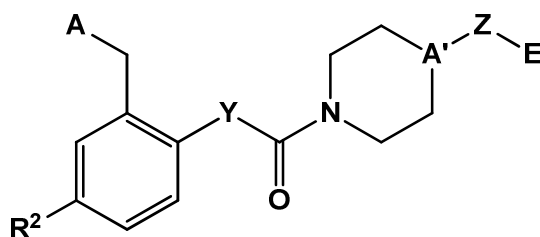
40 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o

R<sup>Xd</sup> y R<sup>Xe</sup> junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en

45 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(CR<sup>Xa</sup>R<sup>Xb</sup>)<sub>q1</sub>-cicloalquilo de 3 a 6 átomos

de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;  
 q y q1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

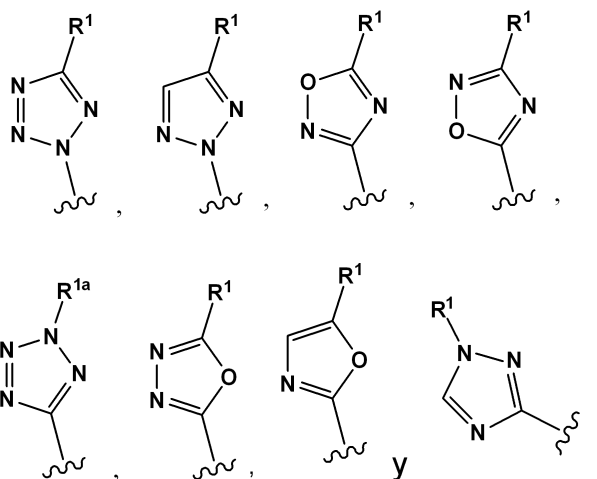
5 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula (Ia):



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 en donde:

10 A se selecciona a partir del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>1a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> o CN;

15 Y se selecciona a partir del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -C=C(CH<sub>3</sub>)-;

A' es CR<sup>6</sup> o N;

R<sup>6</sup> se selecciona a partir de H, OH y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 Z se selecciona a partir del grupo que consiste en -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-NR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m2</sub>;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se seleccionan independientemente a partir de H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>8</sup> se selecciona a partir de H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

25 E se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(i) oxadiazolilo;

(ii) pirazolilo;

(iii) oxazolilo;

30 (iv) isoxazolilo;

(v) piridinilo;

(vi) tiazolilo;

(vii) triazolilo;

(viii) pirimidinilo;

(ix) tetrazolilo;

35 (x) pirazinilo; y

(xi) furanilo;

en donde cada anillo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en X;

X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -fenilo, oxo, OH,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$ ,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$  y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$ ; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, fenilo y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH;  $R^{Xa}$  y  $R^{Xb}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^{Xc}$ ,  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH y  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y heterociclilo están sin sustituir o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; o  $R^{Xd}$  y  $R^{Xe}$  junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, cuyo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y OH; q y q1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en:  
 (S,E)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
*Rac*-(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-2-carboxamida;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(piperidin-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;

- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 5 (E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- (Rac)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 10 (S)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (R)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-oxazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 15 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-metil-oxazol-4-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 20 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-2-carboxilato de metilo;
- (rac)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 25 (S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-oxazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
- 30 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (rac)-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 35 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- ácido (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)-metil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 40 1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi-etanona;
- (E)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- 45 (rac)-(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- (R,E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- (S,E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- 50 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-but-2-en-1-ona;
- 1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propan-1-ona;
- (E)-3-(4-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 55 (E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(5-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 60 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-oxazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)bencilo;
- 4-(5-metiloxazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)bencilo;
- (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;
- 65 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(metil-sulfonyl)-azetidina-1-il)-prop-2-en-1-ona;

- (E)-1-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-imidazolidin-2-ona;  
 (E)-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-azetid-3-il)-metil-carbamato de terbutilo;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 5 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-3-carboxamida;  
 (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxilato de etilo;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etoxi)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 10 (E)-1-(4-((1H-pirazol-1-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(trifluoro-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-N,N-dimetil-benzamida;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(3-acetil-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 15 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;  
 (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-N-metil-acetamida;  
 20 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2S,4R)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2S,4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-((2R,4S)-4-hidroxi-2-metil-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 25 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 ácido (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxílico;  
 (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 30 (E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 35 (E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 40 (E)-3-(4-(difluoro-metoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-(difluoro-metil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 45 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(5-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 50 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(hidroxi-(4-metil-tiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-il)-acetato de terbutilo;  
 55 Rac-(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-cloro-fenil)(hidroxi)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 60 (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxilato de metilo;  
 (E)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo;  
 (R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 65 (R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-



- piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 5 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 10 (E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-4-cloro-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(2-((2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-cloro-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 15 (E)-3-(3-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(5-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 20 (E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-4-(3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-3-oxo-prop-1-en-1-il)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-benzonitrilo;  
 25 (E)-3-(4-metoxi-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-3-iloxi)-N-etil-acetamida;  
 (E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-morfolin-3-carboxilato de metilo;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 30 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-tiazolidina-2-carboxilato de metilo;  
 (E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(3-(pirrolidin-1-carbonil)-piridin-2-il)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 35 (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-iloxi)-N-propil-acetamida;  
 (E)-2-metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-acetamida;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-azetidina-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 40 (E)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (R)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-benzamida;  
 (E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 45 (E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-pirrolidin-2-carboxamida;  
 (S,E)-4,4-difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-pirrolidin-2-carboxamida;  
 50 (E)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 55 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 60 (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-1,4'-bipiperidin-2-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(metoxi-metil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 65 onna;

- (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((3-metil-isoxazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(etil-sulfonil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 5 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-isoxazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 10 (S,E)-1-(2-(metoxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 Rac-(E)-1-(3-metoxi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-1-(3-metoxi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-1-(3-metoxi-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 15 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-1-(2-(metoxi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 20 (E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-ciclopropan-sulfonamida;  
 Rac-(E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 25 (R,E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-1-(3-fluoro-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-metil-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 30 (E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-bencen-sulfonamida;  
 (E)-1-(4-((4-metoxi-bencil)(metil)-amino)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 35 (S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-(trifluoro-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(piperidin-1-il-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-piridin-2-il)-metil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 40 (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-(trifluoro-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-acetamida;  
 (E)-1-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 45 (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-carboxilato de metilo;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(2-morfolin-2-oxo-etil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(3-(4-fluoro-fenoxi)-azetidina-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-((2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 50 (S,E)-1-(2-(hidroxi-metil)-4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (S,E)-1-(2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(morfolin-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 55 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-(morfolin-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 60 (S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(2-(trifluoro-metil)-pirrolidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-1-(4-bencil-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-piridin-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 65 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((3-metil-isoxazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-

- ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-metil-oxazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-1H-benzo-[d]-imidazol-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 5 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 10 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((5-metoxi-pirazin-2-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((2-morfolin-pirimidin-5-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil)-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 15 (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-1-(3-(trifluoro-metil)-morfolino)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil)-fenil)-1-(4-(4-fluoro-bencil)-2-metil-piperazin-1-il)-prop-2-en-1-ona;  
 20 (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;  
 (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;  
 25 (E)-N-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-metil)-3-(3-hidroxi-isoxazol-5-il)-propanamida;  
 (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidro-oxazol-5-carboxamida;  
 (E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 30 (E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanamida;  
 (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butanamida;  
 35 1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propan-1-ona;  
 1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-pentil)-piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenoxi)-etanona;  
 (E)-1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-butil-amino)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 40 (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-acriloil)-piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-hexanamida; y  
 (E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-etoxi)-etil)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona;  
 45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es la (E)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 50 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es la 1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-propan-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es la (E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-prop-2-en-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 60 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.
- 65 12. Un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico diferente en forma de preparado

combinado para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.

5 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

10 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad o afección es fibrosis pulmonar idiopática.