



Organización y  
Digitalización CSA Ltda

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**PCT**

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

**08-118014**

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TULO: DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINOÁCIDOS

OLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

RECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

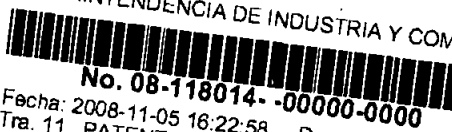
PODERADO: CARLOS R. OLARTE

OGOTÁ 04 de Noviembre de 2008

# OLARTER AISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Fecha: 2008-11-05 16:22:58  
Tra. 11 PATENTE IYI  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION  
Eve: 378 FASE NACIONAL  
Folios: 282

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000184

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,  
CT 06340

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de  
America

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.782.747Bta  
TP 74.295

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2007/001125

Fecha Abril 26, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/132307

Fecha Noviembre 22, 2007.

6

Título (54) DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINOÁCIDOS

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04, C07D 271/06, C07D/213/38, C07D  
401/04, C07D 417/04, C07D 271/10, A61P 35/00, A61P 9/00, A61P 17/00, A61P 19/00,  
A61P 25/00, A61K 3/4245, A61K 31/4439, A61K 31/506

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 9, 2006

(31) Número de Solicitud

60/799,211

9

Comprobante de pago No. 08-86,615

Fecha Noviembre 4 de 2008

10

**ANEXOS**☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. **C7-017.958**. Adjunto copia simple☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

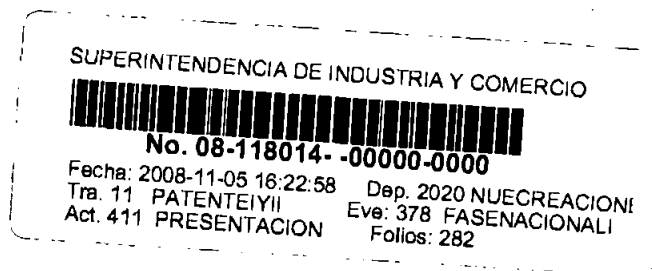
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

## LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2007/001125

1. **Samit Kumar BHATTACHARYA,**  
Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340  
Estados Unidos  
Nacionalidad: India
2. **Matthew Frank BROWN,**  
Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Peter Hans DORFF,**  
Pfizer Global Research & Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Susan LAGRECA,**  
Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
5. **Robert John MAGUIRE,**  
Pfizer Global Research and Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NIT : 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 86,615  
HA : NOVIEMBRE 4 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| OSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| RTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 81240762 | 04/11/2008 | 2,519,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| T. RENTISTICO             | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 501,000.00  |

: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

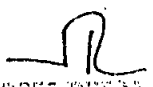
Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian

  
SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS  
C. C. 223  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - INGLÉS  
RESOLUCION No. 0138 del 11 de febrero de 2002  
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RUEDA VELAZQUEZ  
C. G. B. 773  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL  
ACREDITACION NO. 0130 DE FEBRERO DE 2002  
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

X

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América  
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York  
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del  
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número NYC-10404952A
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado  
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:

  
Sergio Andrés Rueda Iglesias  
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS  
C.C. 80.424.773  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL  
ELEGIDO POR EL TRIBUNAL DE FEBRERO 14, 2002  
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

# Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

8

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

## Certified

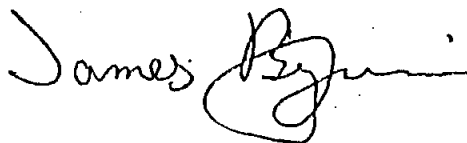
5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10404952A

9. Seal/Stamp

10. Signature



---

James Bizzarri  
Special Deputy Secretary of State

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

COLOMBIA

Carlos R. Olarte  
J. Ian Raisbeck  
Ana María Frieri  
Juan Guillermo Moure  
Natalia Castro

Zayde Chah  
Zayra Rev  
Jacqueline Chaparr  
Jose Luis Londer  
Camilo Alvaro  
Felipe Morales  
Camilo Rodríguez  
Santiago Paul

Oficina  
Guillermo Chah  
Graciela Mel

## Power of Attorney

## Poder

The undersigned,

El suscrito,

**PFIZER PRODUCTS INC.,**

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

**PFIZER PRODUCTS INC.,**

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA

**Notarial Certification**

**Certificación Notarial**

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

I. That

I. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42<sup>nd</sup> Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

*Susan Z. Killian*



**SUSAN Z. KILLIAN**  
Notary Public, State of New York  
No. 01K16116521  
Qualified in New York County  
Commission Expires October 4, 2008

State of New York  
County of New York  
SWORN to and SUBSCRIBED before me  
this 11 day of Nov. 2005  
*Susan Z. Killian*

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
22 November 2007 (22.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/132307 A1**

(51) International Patent Classification:

C07D 413/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
C07D 271/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
C07D 213/38 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)  
C07D 271/10 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

(US). MAGUIRE, Robert, John [GB/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., 150 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(21) International Application Number:

PCT/IB2007/001125

(22) International Filing Date: 26 April 2007 (26.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/799,211 9 May 2006 (09.05.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BHAT-TACHARYA, Samit, Kumar [IN/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). BROWN, Matthew, Frank [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). DORFF, Peter, Hans [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). LA GRECA, Susan, Deborah [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

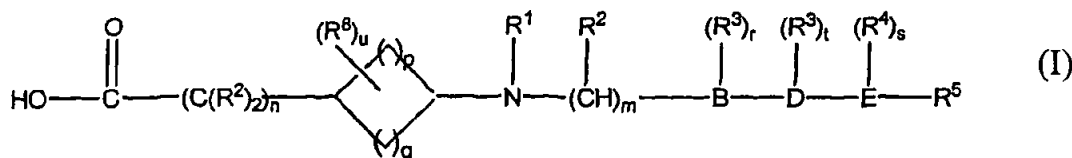
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CYCLOALKYLAMINO ACID DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) and to pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates or hydrates thereof; wherein B, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n, p, q, r, s, t and u are as defined herein. This invention also relates to a method of using such compounds in the treatment of hyperproliferative diseases and autoimmune diseases in mammals, especially humans, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

## CYCLOALKYLAMINO ACID DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

Background of the Invention

This invention relates to novel carboxycycloalkylamino derivatives. The carboxycycloalkylamino derivatives of the present invention are modulators of the sphingosine-1-phosphate (S1P) receptors and have a number of therapeutic applications, particularly in the treatment of hyperproliferative and autoimmune diseases, in mammals, especially humans, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

The S1P receptors 1-5 constitute a family of seven-transmembrane G-protein coupled receptors. These receptors, referred to as S1P1 to S1P5, are activated via binding by sphingosine-1-phosphate, which is produced by the sphingosine kinase phosphorylation of sphingosine. S1P receptors are cell surface receptors involved in a variety of cellular processes, including cell proliferation and differentiation, cell survival, and cell migration. S1P is found in plasma and a variety of other tissues and exerts autocrine and paracrine effects.

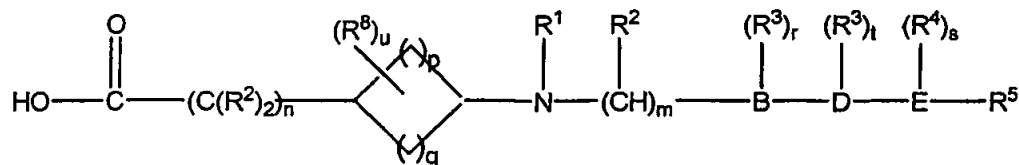
Recent studies indicate that S1P binds to the S1P1 receptor to promote tumor angiogenesis by supporting the migration, proliferation and survival of endothelial cells (ECs) as they form new vessels within tumors (tumor angiogenesis) (Lee et al., *Cell*, 99:301-312 (1999) Paik et al., *J. Biol. Chem.* 276:11830-11837 (2001)). Because S1P is required for optimal activity of multiple proangiogenic factors, modulating S1P1 activation may affect angiogenesis, proliferation, and interfere with tumor neovascularization, vessel maintenance and vascular permeability.

Other diseases or conditions that may be treated with the compounds of the present invention include organ transplant rejection and inflammatory diseases, which are believed to proceed via modulating the S1P receptors.

Thus, the identification of compounds which modulate the activity of the S1P1 receptor to regulate and modulate abnormal or inappropriate cell proliferation, differentiation, or metabolism is therefore desirable.

Summary of the Invention

The present invention related to a compound of the formula I



30

I

or the pharmaceutically acceptable salts thereof;

wherein B is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;



D is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

E is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

5  $R^1$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-,  $R^7$ -SO<sub>2</sub>-,  $R^7$ -C(O)-,  $R^7$ O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-,  $R^7$ -SO<sub>2</sub>-,  $R^7$ -C(O)-,  $R^7$ O-C(O)-, and  
10 (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-  $R^1$  radicals may optionally be substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

each  $R^2$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen,  
15 hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^2$  radicals may optionally be substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of  
20 hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

each  $R^3$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

25 each  $R^4$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S(O)<sub>k</sub>-,  $R^{10}$ C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-,  $R^{10}$ C(O)-,  $R^{10}$ OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

30 wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S(O)<sub>k</sub>-,  $R^{10}$ C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-,  $R^{10}$ C(O)-,  $R^{10}$ OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^4$  radicals may optionally be substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-,  
35 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy and -perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy;

$R^5$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- and (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl- R<sup>5</sup> radicals  
 5 may optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl- and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O- R<sup>5</sup> radicals may  
 10 optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O- R<sup>5</sup> radicals may optionally  
 15 be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of said R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)- R<sup>5</sup> radicals may optionally be substituted with from one to five moieties  
 20 independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of aforesaid (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl- moieties for each of aforesaid R<sup>5</sup> radicals may  
 25 optionally be substituted with one to five halogen groups;

optionally said R<sup>5</sup> radical and one R<sup>4</sup> radical or two R<sup>4</sup> radicals may be taken together  
 with E to form an (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring optionally containing 1 to 4  
 25 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, or N(R<sup>6</sup>);

wherein said (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring is additionally optionally  
 substituted with one to two oxo (=O) groups;

each R<sup>6</sup> is a bond or a radical independently selected from the group consisting of  
 hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, -CN, and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-;

each R<sup>7</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen,  
 30 -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

each R<sup>8</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen,  
 hydroxy, halogen, -CN, -NH(R<sup>9</sup>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- R<sup>8</sup> radicals is optionally  
 35 substituted from one to five moieties selected from the group consisting of perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, -O(R<sup>9</sup>) and -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

each  $R^9$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-,  $R^7$ -S-,  $R^7$ -SO-,  $R^7$ -SO<sub>2</sub>-,  $R^7$ -C(O)-,  $R^7$ -C(O)-O-,  $R^7$ O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

5 wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^9$  radicals is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

10 each  $R^{10}$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-;  
k is an integer from 0 to 2;

m and n are each independently an integer from 0 to 3;

p is an integer from 1 to 2;

q is an integer from 0 to 2; and

15 r, s, t and u are each independently an integer from 0 to 4.

As used herein, the phrase "compound of formula I" and "pharmaceutically acceptable salts" includes prodrugs, metabolites, solvates or hydrates thereof.

More specifically, the present invention includes pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the formula I. The acids which are used to prepare the  
20 pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate,  
25 methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)]salts.

The invention also includes base addition salts of formula I. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula I that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with  
30 such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

35 Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

16

For a review on suitable salts, see *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterized by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterized by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding

the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$ , or  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) or non-ionic (such as  $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ) polar head group. For more information, see *Crystals and the Polarizing Microscope* by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970).

All references to compounds of formula I, unless otherwise specified, include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula I are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula I which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula I having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula I with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include

(i) where the compound of formula I contains a carboxylic acid functionality ( $-\text{COOH}$ ), an ester thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the carboxylic acid functionality of the compound of formula I is replaced by  $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyl}$ ;

(ii) where the compound of formula I contains an alcohol functionality ( $-\text{OH}$ ), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula I is replaced by  $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkanoyloxymethyl}$ ; and

(iii) where the compound of formula I contains a primary or secondary amino functionality ( $-\text{NH}_2$  or  $-\text{NHR}$  where  $\text{R} \neq \text{H}$ ), an amide thereof, for example, a compound

wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula I is/are replaced by (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

5 Moreover, certain compounds of formula I may themselves act as prodrugs of other compounds of formula I.

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula I, that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include

10 (i) where the compound of formula I contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH<sub>3</sub> -> -CH<sub>2</sub>OH);

(ii) where the compound of formula I contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR -> -OH);

(iii) where the compound of formula I contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> -> -NHR<sup>1</sup> or -NHR<sup>2</sup>);

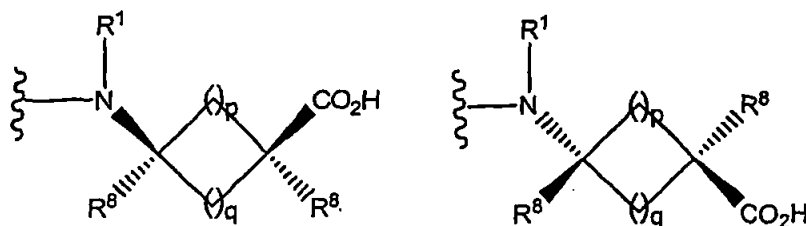
15 (iv) where the compound of formula I contains a secondary amino group, a primary derivative thereof (-NHR<sup>1</sup> -> -NH<sub>2</sub>);

(v) where the compound of formula I contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH);

20 (vi) where the compound of formula I contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof (-CONH<sub>2</sub> -> COOH); and

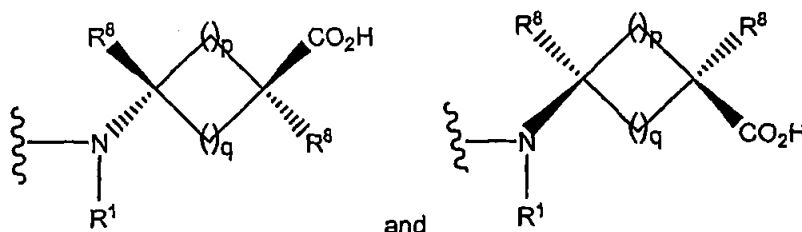
(vii) where the compound of formula I contains an additional O-glucuronic acid substituent and wherein any nitrogen atom in the compound of formula I is bonded to an oxygen atom to form an N-oxide.

25 Compounds of formula I can exist as two or more stereoisomers. The compounds of formula I may include, but is not limited to, the following stereoisomers, wherein p and q are the same integer:



and

30 Additionally, the compounds of formula I may include, but are not limited to, the following stereoisomers, wherein p and q are different integers:



Further, one skilled in the art would appreciate that additional stereoisomeric forms of compounds of formula I may be formed by the introduction of substitution on the cycloalkyl ring.

5        Additionally, where a compound of formula I contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or *Z/E*) isomers are possible.

Where structural isomers are readily interconvertible tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula I containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence  
10        tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid  
15        addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *DL*-tartrate or *DL*-arginine.

As used herein, the term "alkyl," as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy), may be linear or branched (such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, iso-butyl, secondary-butyl, tertiary-butyl), and they may also be cyclic (e.g.,  
20        cyclopropyl or cyclobutyl) having the indicated number of carbon atoms. The phrase "each of said alkyl" as used herein refers to any of the preceding alkyl moieties within a group such as alkoxy, alkenyl or alkylamino. Preferred alkyls include (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, most preferably methyl.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a mono- or bi-cyclic carbocyclic ring (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl,  
25        cyclopentenyl, cyclohexenyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, bicyclo[3.2.1]octanyl and bicyclo[5.2.0]nonanyl, etc.) having the indicated number of carbon atoms.

As used herein, the term "halogen" includes fluoro, chloro, bromo or iodo or fluoride, chloride, bromide or iodide.

As used herein, the term "alkenyl" means straight or branched chain unsaturated  
30        radicals having the indicated number of carbon atoms, including, but not limited to ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), iso-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like.

70

As used herein, the term "alkynyl" is used herein to mean straight or branched hydrocarbon chain radicals having the indicated number of carbon atoms and having one triple bond including, but not limited to, ethynyl, propynyl, butynyl, and the like.

As used herein, the term "phenyl" means a phenyl radical. Also, the term "aryl" refers to a mono- or bi-cyclic aromatic group having the indicated number of carbon atoms.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to an aromatic or partially saturated monocyclic or bicyclic ring system, having the indicated number of carbon atoms (e.g., (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-), or having an indicated number of members (e.g., (5 to 6-membered)-heteroaryl ring or (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring), and containing at least one heteroatom selected from O, S and N in the ring. A preferred group of heteroaryls is for example pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl, 1-oxa-2,4-diazolyl, 1-oxa-2,5-diazolyl, 1-oxa-3,5-diazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl), tetrazole, quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, and the like.

The term "heterocyclic" as used herein refers to a cyclic group having the indicated number of carbon atoms (e.g., (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-) and 1-4 hetero atoms selected from N, O, or S. Examples of such rings include mono- or bi-cyclic saturated or partially saturated ring systems such as tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidine, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, thiomorpholine, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazine, morpholine, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-2-yl, 1,2,5-oxathiazin-4-yl and the like. Examples of bicyclic saturated or partially saturated ring systems include indolinyl, 3H-indolyl, 2,3-dihydrobenzofuran, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl.

As used herein, the term "oxo" is used to mean a double bonded oxygen (=O) radical, for example, where the bond partner is a carbon atom, the radical can be thought as a carbonyl group.

An embodiment of the present invention includes those compounds of formula I, wherein B is phenyl and r is an integer from 0 to 4.

Another embodiment of the present invention includes those compounds of formula I, wherein B is a 5-membered-heteroaryl ring and r is an integer from 0 to 4.

A further embodiment of the present invention includes those compounds of formula I, wherein B is a 6-membered-heteroaryl ring and r is an integer from 0 to 4.

A further embodiment of the present invention includes those compounds of formula I, wherein D is a 5-membered-heteroaryl ring and t is an integer from 0 to 4.

A further embodiment of the present invention includes those compounds of formula I, wherein D is a 6-membered-heteroaryl ring and t is an integer from 0 to 4.

5 A further embodiment of the present invention includes those compounds of formula I, wherein E is phenyl and s is an integer from 0 to 4.

A further embodiment of the present invention includes those compounds of formula I, wherein E is a 5-membered-heteroaryl ring and s is an integer from 0 to 4.

10 A further embodiment of the present invention includes those compounds of formula I, wherein E is a 6-membered-heteroaryl ring and s is an integer from 0 to 4.

A further embodiment of the present invention includes those compounds of formula I, wherein  $R^1$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, and (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, and (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-  $R^1$  radicals is optionally substituted by one to three moieties independently  
15 selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein  $R^1$  is a radical selected from the group consisting of (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^1$  radicals is optionally substituted by  
20 one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.

25 Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein  $R^1$  is a radical selected from the group consisting of  $R^7$ -SO<sub>2</sub>-,  $R^7$ -C(O)-,  $R^7$ O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-, wherein each of said  $R^7$ -SO<sub>2</sub>-,  $R^7$ -C(O)-,  $R^7$ O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-  $R^1$  radicals is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.  
30

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein  $R^5$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, and -CN.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein  $R^5$  is a radical independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl-, and (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl-, wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl-, and (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl-  $R^5$  radicals is optionally substituted from one to five  
35 moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-

$C_6$ )alkyl-, ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyl-, ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl-, ( $C_1$ - $C_6$ )alkoxy-, ( $C_2$ - $C_6$ )heterocyclyl-, and ( $C_1$ - $C_{12}$ )heteroaryl-.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein  $R^5$  is selected from the group consisting of ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyl- and ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyl-O-, wherein  
5 each of said ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyl- and ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyl-O-  $R^5$  radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl-, ( $C_1$ - $C_6$ )alkoxy-, ( $C_2$ - $C_6$ )heterocyclyl-, and ( $C_1$ - $C_{12}$ )heteroaryl-.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein  $R^5$  is  
10 selected from the group consisting of ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl-, ( $C_2$ - $C_6$ )heterocyclyl-, ( $C_1$ - $C_{12}$ )heteroaryl-, ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl-O-, ( $C_2$ - $C_6$ )heterocyclyl-O-, and ( $C_1$ - $C_{12}$ )heteroaryl-O-, wherein each of said ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl-, ( $C_2$ - $C_6$ )heterocyclyl-, ( $C_1$ - $C_{12}$ )heteroaryl-, ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl-O-, ( $C_2$ - $C_6$ )heterocyclyl-O-, and ( $C_1$ - $C_{12}$ )heteroaryl-O-  $R^5$  radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, and  
15 ( $C_1$ - $C_6$ )alkoxy-.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein  $R^5$  is selected from the group consisting of  $R^7$ -S-,  $R^7$ -SO-,  $R^7$ -SO<sub>2</sub>-,  $R^7$ -C(O)-,  $R^7$ -C(O)-O-,  $R^7$ O-C(O)-, and ( $R^7$ )<sub>2</sub>N-C(O)-, wherein each of said  $R^7$ -S-,  $R^7$ -SO-,  $R^7$ -SO<sub>2</sub>-,  $R^7$ -C(O)-,  $R^7$ -C(O)-O-,  $R^7$ O-C(O)-, and ( $R^7$ )<sub>2</sub>N-C(O)-  $R^5$  radicals is optionally substituted from one to five moieties  
20 independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )alkoxy- and perhalo( $C_1$ - $C_6$ )alkoxy-.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein each of aforesaid ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, ( $C_1$ - $C_6$ )alkoxy-, ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl-, ( $C_1$ - $C_6$ )alkoxy-, ( $C_2$ - $C_6$ )heterocyclyl-, and ( $C_1$ - $C_{12}$ )heteroaryl- moieties for each of aforesaid  $R^5$  radicals may optionally be substituted  
25 with one to five halogen groups.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein said  $R^5$  and one  $R^4$  radical or two  $R^4$  radicals are taken together with E to form an (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring, optionally containing 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, or N( $R^6$ ).

30 Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein said (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring contains at least one oxygen atom.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein said (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring is additionally optionally substituted with one to two oxo (=O) groups.

35 Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein each  $R^2$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, ( $C_2$ - $C_6$ )alkenyl-, and ( $C_2$ - $C_6$ )alkynyl-, wherein each of said ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-,

13

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, and (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl- R<sup>2</sup> radicals is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, halogen, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.

5 Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein each R<sup>2</sup> is a radical independently selected from the group consisting of (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl- R<sup>2</sup> radicals is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group  
10 consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein each R<sup>4</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN,  
15 -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, wherein is each of said -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>- R<sup>4</sup>  
20 radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-.

Other embodiments of the compounds of formula I include those wherein each R<sup>4</sup> is a radical independently selected from the group consisting of (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-,  
25 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl- R<sup>4</sup> radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-.

Other embodiments of the present invention include each of the aforesaid  
30 embodiments, wherein m is an integer from 0 to 2.

Other embodiments of the present invention include each of the aforesaid embodiments, wherein m is 0.

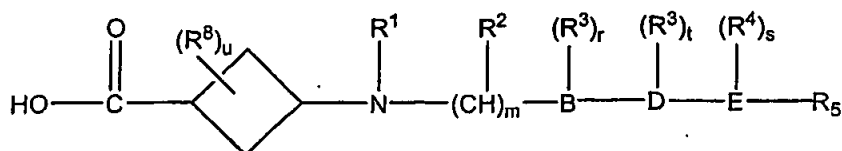
Other embodiments of the present invention include each of the aforesaid embodiments, wherein m is 1.

35 Other embodiments of the present invention include each of the aforesaid embodiments, wherein m is 2.

Other embodiments of the present invention include each of the aforesaid embodiments, wherein n is 0.

Other embodiments of the present invention include each of the aforesaid embodiments, wherein p is 1 and q is 1.

- 5 A more preferred embodiment of each of the aforesaid embodiments of the present invention includes compounds wherein formula I is represented by formula Ia:



Ia

- Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein D is a 5-membered-heteroaryl ring and m is 1.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein D is a 6-membered-heteroaryl ring and m is 1.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein D contains at least one nitrogen atom.

- Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein D contains at least one oxygen atom.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein D contains at least one sulfur atom.

- Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein D is selected from the group consisting of pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, and oxadiazolyl.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein B is phenyl.

- Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein B is a 6-membered-heteroaryl ring.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein B contains at least one nitrogen atom.

- Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein B is selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, and oxadiazolyl.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein E is phenyl.

25

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein E is a 6-membered-heteroaryl ring.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein E is a 5-membered-heteroaryl ring.

- 5 Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein E is selected from the group consisting of phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl, and oxadiazolyl.

- 10 Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>5</sup> is a radical independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl- and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.

- 15 Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>5</sup> is a radical independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl- and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl- and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- R<sup>5</sup> radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.

- 20 Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>5</sup> is selected from the group consisting of (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, wherein each of said (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl- R<sup>5</sup> radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-.

- 25 Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>5</sup> is selected from the group consisting of R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-, wherein each of said R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-, R<sup>5</sup> radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-.

- 30 Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>5</sup> and one R<sup>4</sup> radical or two R<sup>4</sup> radicals are taken together to form an (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring optionally containing 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, or N(R<sup>6</sup>).

- 35 Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein said (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring is additionally optionally substituted with one to two oxo (=O) groups.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein each R<sup>4</sup> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-.

5 Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>1</sup> is a radical selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, and (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>1</sup> is a radical selected from the group consisting of (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocycl-  
10 C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>1</sup> is a radical selected from the group consisting of R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein each of R<sup>1</sup>  
15 and R<sup>2</sup> are hydrogen and m is 1.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>8</sup> is hydrogen and u is 1.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of hydrogen and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, R<sup>2</sup> is hydrogen, D is  
20 oxadiazole, R<sup>8</sup> is hydrogen, and m is 1.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein B is phenyl, D is a 5-membered-heteroaryl ring, E is phenyl and m is 1.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein B is a 6-  
25 membered-heteroaryl ring, D is a 5-membered-heteroaryl ring, E is phenyl and m is 1.

Other embodiments of the compounds of formula Ia include those wherein B is phenyl, D is a 5-membered-heteroaryl ring, E is a 6-membered-heteroaryl ring, and m is 1.

Specific embodiments of the present invention includes 3-({5-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-  
[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-({5-[3-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-5-yl]-pyridin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-  
30 cyclobutanecarboxylic acid,

3-({5-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyridin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-  
cyclobutanecarboxylic acid;

3-({5-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-  
cyclobutanecarboxylic acid;

35 *cis*-3-({4-[3-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzyl}amino)cyclobutanecarboxylic acid;

3-{4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

*cis*-3-({4-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzyl}amino)cyclobutanecarboxylic acid;

5 3-{methyl[4-(5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-benzyl]amino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{4-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

10 3-{4-[5-(3-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{4-[5-(2-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{3-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

15 3-{3-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{4-[5-(4-Isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid hydrochloride;

20 3-(((4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-methyl-phenyl)methyl)-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid; and

3-{3-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid, hydrochloride.

Specific embodiments of the present invention includes 3-{4-[5(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*trans*-cyclobutanecarboxylic acid;

25 3-{4-(5-*p*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{4-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{4-(5-*o*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

30 3-{3-[5-(3-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{3-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{3-(5-*p*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{2-(5-*p*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

35 3-{2-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{4-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid; and

3-{4-[5-[6-(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-pyridin-3-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid.

5            Specific embodiments of the present invention includes (phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-cyclobutanecarboxylic acids of the following individual compounds of formula I:

3-[4-(5-*p*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

10           3-[4-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[4-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

15           3-[4-(5-*o*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;  
3-[4-[5-(2-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[3-[5-(2-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

20           3-[3-(5-*o*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;  
3-[3-[5-(3-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[3-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[3-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

25           3-[3-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

30           3-[3-(5-*p*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;  
3-[2-(5-*p*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;  
3-[2-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[2-(5-*m*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;  
3-[2-(5-*o*-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;  
3-[4-[5-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

35           3-[4-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

ga

3-{4-[5-(4-isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-  
cyclobutanecarboxylic acid, and

cis-3-({4-[3-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzyl}amino)cyclobutane  
carboxylic acid.

5           3-{4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-  
cyclobutanecarboxylic acid;

Specific embodiments of the present invention includes (phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-5-  
yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-cyclobutanecarboxylic acids of the following individual  
compounds of formula I:

10           3-({5-[3-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-5-yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-*cis*-  
cyclobutanecarboxylic acid;

3-{5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyridin-2-ylamino}-  
cyclobutanecarboxylic acid; and

15           3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-  
cyclobutanecarboxylic acid.

Other specific embodiments of the present invention include pyrazinyl compounds of  
formula I, for example:

3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl)-amino)-  
cyclobutanecarboxylic acid.

20           Other "B" species of the present invention include, for example:

3-({6-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino)-  
cyclobutanecarboxylic acid;

3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-4-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-  
cyclobutanecarboxylic acid;

25           3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-  
cyclobutanecarboxylic acid;

3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-6-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-  
amino)-cyclobutanecarboxylic acid;

30           3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-  
cyclobutanecarboxylic acid; and

3-({2-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrimidin-5-ylmethyl)-amino)-  
cyclobutanecarboxylic acid.

Other "E" species of the present invention include, for example:

35           3-{4-[5-(5-isobutyl-thiophen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-  
cyclobutanecarboxylic acid; and

3-{4-[5-(5-chloro-6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-methyl-  
benzylamino)-cyclobutanecarboxylic acid.

Other "D" species of the present invention include, for example: 3-{4-[2-(4-Propyl-phenyl)-pyridin-4-yl]-benzylamino}-cyclobutanecarboxylic acid; and

3-[(5-{2-[4-(1,1,2,2,2-Pentafluoro-ethoxy)-phenyl]-thiazol-5-yl}-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-cyclobutanecarboxylic acid.

5 A specific embodiment of the R<sup>1</sup> compounds of the present invention includes the compounds:

3-{4-[5(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzyl}-methyl-amino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;

3-(Acetyl-{4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzyl}-amino)-  
10 cyclobutanecarboxylic acid;

3-(Ethoxycarbonyl-{4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzyl}-amino)-cyclobutanecarboxylic acid;

3-(3-Ethyl-1-{4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzyl}-ureido)-cyclobutanecarboxylic acid;

15 3-({4-[3-(4-Benzyl-5-trifluoromethyl-thiophen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-benzyl}-phenylmethanesulfonylamino)-cyclobutanecarboxylic acid;

3-({4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzyl}-methanesulfonyl-amino)-cyclobutanecarboxylic acid;

3-(Cyclobutyl-{4-[5-(4-isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzyl}-amino)-  
20 cyclobutanecarboxylic acid; and

3-(Cyclopropylmethyl-{4-[5-(6-ethyl-pyridin-3-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-amino)-cyclobutanecarboxylic acid.

A specific embodiment of the R<sup>2</sup> compounds of the present invention includes the compound:

25 (1-{4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-phenyl}-ethylamino)-cyclobutanecarboxylic acid.

A specific embodiment of the R<sup>3</sup> compounds of the present invention includes the compounds:

3-{4-[5-(4-Isopropoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-methyl-benzylamino}-  
30 cyclobutanecarboxylic acid;

3-{4-[3-(4-Isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-3-methyl-benzylamino}-cyclobutanecarboxylic acid;

3-{3-Chloro-4-[5-(4-isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-cyclobutanecarboxylic acid;

35 3-{3-Cyano-4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-cyclobutanecarboxylic acid; and

31

3-[(4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-methyl-phenyl)methyl-amino]-cyclobutanecarboxylic acid.

A specific embodiment of the R<sup>4</sup> compounds of the present invention includes the compound:

5 3-[4-[5-(4-Butyryl-3-methyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid.

A specific embodiment of the R<sup>5</sup> compounds of the present invention includes the compounds:

3-[4-(5-Biphenyl-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;  
10 3-[4-[5-(4-Isopropyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[4-[5-(4-Tert-butyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[4-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;  
15

3-[4-[5-(4-Ethylsulfanyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[4-[5-(4-Benzoyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

20 3-[4-[5-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[4-[5-[4-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-phenyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-[4-[5-[4-(1-Cyano-cyclopentyl)-phenyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino)-cyclobutanecarboxylic acid;  
25

3-[(5-[3-(4-Pyrrolidin-1-yl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-pyrazin-2-ylmethyl)-amino]-cyclobutanecarboxylic acid;

3-(Methyl-[5-[6-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-pyrazin-2-yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-cyclobutanecarboxylic acid; and

30 3-[4-[5-(4-Cyclohexyloxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid.

A specific embodiment of the compounds of the present invention wherein R<sup>5</sup> and one R<sup>4</sup> radical or two R<sup>4</sup> radicals may be taken together with E to form an (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring includes the compounds:

35 3-[4-[5-(5,6,7,8-Tetrahydro-naphthalen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid;

32

3-{4-[5-(3-Oxo-indan-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-cyclobutanecarboxylic acid; and

3-{{6-[3-(2,2-Dimethyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-pyridin-3-ylmethyl}-amino}-cyclobutanecarboxylic acid.

5 A specific embodiment of the R<sup>8</sup> compounds of the present invention includes the compound 3-{4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-2,2-dimethyl-cyclobutanecarboxylic acid.

A specific embodiment of the compounds of the present invention where m is zero (0) is 3-{4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-phenylamino}-cyclobutanecarboxylic acid.

10 A specific embodiment of the compounds of the present invention where m is 2 is 3-(2-{4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-phenyl}-ethylamino)-cyclobutanecarboxylic acid.

Each of the aforesaid species of the invention includes the pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, hydrates or solvates of the aforementioned compound.

15 This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, preferably a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), that is effective in treating abnormal cell growth.

20 In one embodiment of this method, the abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, mesothelioma, hepatobiliary cancers (hepatic and biliary duct), a primary or secondary CNS tumor, a primary or secondary brain tumor (including pituitary tumors, astrocytomas, meningiomas and medulloblastomas), lung cancer (NSCLC and SCLC), bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular  
25 melanoma, ovarian cancer, colon cancer, rectal cancer, liver cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, gastrointestinal (gastric, colorectal, and duodenal), breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the  
30 thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, gastrointestinal stromal tumor (GIST), pancreatic endocrine tumors (such as pheochromocytoma, insulinoma, vasoactive intestinal peptide tumor, islet cell tumor and glucagonoma), carcinoid tumors, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, testicular cancer, chronic or acute leukemia, chronic myeloid leukemia, lymphocytic  
35 lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, non-Hodgkins's lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary

33

adenoma, adrenocortical cancer, gall bladder cancer, multiple myeloma, cholangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, tumors of the blood vessels (including benign and malignant tumors such as hemangiomas, hemangiosarcomas, hemangioblastomas and lobular capillary hemangiomas) or a combination of one or more of the foregoing cancers.

5 Another more specific embodiment of the present invention is directed to a cancer selected from lung cancer (NSCLC and SCLC), cancer of the head or neck, ovarian cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, breast cancer, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, non-Hodgkins's lymphoma, spinal  
10 axis tumors, or a combination of one or more of the foregoing cancers.

In another more specific embodiment of the present invention the cancer is selected from lung cancer (NSCLC and SCLC), breast cancer, ovarian cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, or a combination of one or more of the foregoing cancers.

In another embodiment of the present invention, said abnormal cell growth is a  
15 benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy, restinosis, synovial proliferation disorder, retinopathy or other neovascular disorders of the eye, pulmonary hypertension from bone marrow for use in reconstituting normal cells of any tissue.

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a  
20 mammal in need of such treatment, which comprises administering to said mammal an amount of a compound of Formula I (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with one or more (preferable one to three) anti-cancer agents selected from the group consisting of traditional anticancer agents (such as DNA binding agents, mitotic inhibitors, alkylating  
25 agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, topoisomerase inhibitors and microtubulin inhibitors), statins, radiation, angiogenesis inhibitors, signal transduction inhibitors, cell cycle inhibitors, telomerase inhibitors, biological response modifiers (such as antibodies, immunotherapy and peptide mimics), anti-hormones, anti-androgens, gene silencing agents, gene activating agents and anti-vascular agents, wherein the amounts of the compound of  
30 Formula I together with the amounts of the combination anticancer agents is effective in treating abnormal cell growth.

The invention also relates to a method for the treatment of a hyperproliferative disorder in a mammal in need of such treatment, comprising administering to said mammal an amount of a compound of Formula I (including hydrates, solvates and polymorphs of said  
35 compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with an anti-cancer agent selected from the group consisting of traditional anticancer agents (such as DNA binding agents, mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating

antibiotics, topoisomerase inhibitors and microtubulin inhibitors), statins, radiation, angiogenesis inhibitors, signal transduction inhibitors, cell cycle inhibitors, telomerase inhibitors, biological response modifiers (such as antibodies, immunotherapy and peptide mimics), hormones, anti-hormones, anti-androgens, gene silencing agents, gene activating agents and anti-vascular agents, wherein the amounts of the compound of Formula I together with the amounts of the combination anticancer agents is effective in treating said hyperproliferative disorder.

This invention also relates to a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound of the Formula I, as defined above (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention also relates to a pharmaceutical composition which comprises an amount of a compound of Formula I, as defined above (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with one or more (preferably one to three) anti-cancer agent selected from the group consisting of traditional anticancer agents (such as DNA binding agents, mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, topoisomerase inhibitors and microtubulin inhibitors), statins, radiation, angiogenesis inhibitors, signal transduction inhibitors, cell cycle inhibitors, telomerase inhibitors, biological response modifiers, hormones, anti-hormones, anti-androgens gene silencing agents, gene activating agents and anti-vascular agents and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the amounts of the compound of Formula I and the combination anti-cancer agents when taken as a whole is therapeutically effective for treating said abnormal cell growth.

In one embodiment of the present invention the anti-cancer agent used in conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions described herein is an anti-angiogenesis agent.

A more specific embodiment of the present invention includes combinations of the compounds of Formula I with anti-angiogenesis agents selected from VEGF inhibitors, VEGFR inhibitors, TIE-2 inhibitors, PDGFR inhibitors, angiopoietin inhibitors, PKC $\beta$  inhibitors, COX-2 (cyclooxygenase II) inhibitors, integrins ( $\alpha$ -v/ $\beta$ -3), MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, and MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors.

Preferred VEGF inhibitors, include for example, Avastin (bevacizumab), an anti-VEGF monoclonal antibody of Genentech, Inc. of South San Francisco, California.

Additional VEGF signaling agents include CP-547,632 (Pfizer Inc., NY, USA), AG13736 (Pfizer Inc.), Vandetanib (Zactima), sorafenib (Bayer/Onyx), AEE788 (Novartis), AZD-2171, VEGF Trap (Regeneron/Aventis), vatalanib (also known as PTK-787, ZK-222584; Novartis & Schering AG as described in United States Patent 6,258,812), Macugen

(pegaptanib octasodium, NX-1838, EYE-001, Pfizer Inc./Gilead/Eyetech), IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); Neovastat (Aeterna); and Angiozyme (a synthetic ribozyme that cleaves mRNA producing VEGF1) and combinations thereof. VEGF inhibitors useful in the practice of the present invention are disclosed in US Patent No. 6,534,524 and 6,235,764, both of which are incorporated in their entirety for all purposes.

Particularly preferred VEGFR inhibitors include CP-547,632, AG-13736, AG-28262, Vatalanib, sorafenib, Macugen and combinations thereof.

Additional VEGFR inhibitors are described in, for example in United States Patent 6,492,383, issued December 10, 2002, United States Patent 6,235,764 issued May 22, 2001, United States Patent 6,177,401 issued January 23, 2001, United States Patent 6,395,734 issued May 28, 2002, United States Patent 6,534,524 (discloses AG13736) issued March 18, 2003, United States Patent 5,834,504 issued November 10, 1998, United States Patent 6,316,429 issued November 13, 2001, United States Patent 5,883,113 issued March 16, 1999, United States Patent 5,886,020 issued March 23, 1999, United States Patent 5,792,783 issued August 11, 1998, United States Patent 6,653,308 issued November 25, 2003, WO 99/10349 (published March 4, 1999), WO 97/32856 (published September 12, 1997), WO 97/22596 (published June 26, 1997), WO 98/54093 (published December 3, 1998), WO 98/02438 (published January 22, 1998), WO 99/16755 (published April 8, 1999), and WO 98/02437 (published January 22, 1998), all of which are herein incorporated by reference in their entirety.

PDGFR inhibitors include but not limited to those disclosed in International Patent Publication number WO 01/40217, published June 7, 2001 and International Patent Publication number WO 2004/020431, published March 11, 2004, the contents of which are incorporated in their entirety for all purposes.

Preferred PDGFR inhibitors include Pfizer's CP-673,451 and CP-868,596 and their pharmaceutically acceptable salts.

TIE-2 inhibitors include GlaxoSmithKline's benzimidazoles and pyridines including GW-697465A such as described in International Patent Publications WO 02/044156 published June 6, 2002, WO 03/066601 published August 14, 2003, WO 03/074515 published September 12, 2003, WO 03/022852 published March 20, 2003 and WO 01/37835 published May 31, 2001. Other TIE-2 inhibitors include Regeneron's biologicals such as those described in International Patent Publication WO 09/611269 published April 18, 1996, Amgen's AMG-386, and Abbott's pyrrolopyrimidines such as A-422885 and BSF-466895 described in International Patent Publications WO 09/955335, WO 09/917770, WO 00/075139, WO 00/027822, WO 00/017203 and WO 00/017202.

In another more specific embodiment of the present invention the anti-cancer agent used in conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions

36

described herein is where the anti-angiogenesis agent is a protein kinase C  $\beta$  such as enzastaurin, midostaurin, perifosine, staurosporine derivative (such as RO318425, RO317549, RO318830 or RO318220 (Roche)), teprenone (Selbex) and UCN-01 (Kyowa Hakko)

5           Examples of useful COX-II inhibitors which can be used in conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions described herein include CELEBREX<sup>TM</sup> (celecoxib), parecoxib, deracoxib, ABT-963, COX-189 (Lumiracoxib), BMS 347070, RS 57067, NS-398, Bextra (valdecoxib), Vioxx (rofecoxib), SD-8381, 4-methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-sulfamoyl-phenyl)-1H-pyrrole, 2-(4-ethoxyphenyl)-4-methyl-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrrole, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 and 10   Arcoxia (etoricoxib). Additionally, COX-II inhibitors are disclosed in U.S. Patent Application Nos. 10/801,446 and 10/801,429, the contents of which are incorporated in their entirety for all purposes.

          In one specific embodiment of particular interest the anti-tumor agent is celecoxib as 15   disclosed in U.S. Patent No. 5,466,823, the contents of which are incorporated by reference in its entirety for all purposes.

          In another embodiment the anti-tumor agent is deracoxib as disclosed in U.S. Patent No. 5,521,207, the contents of which are incorporated by reference in its entirety for all purposes.

20           Other useful anti-angiogenic inhibitors used in conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions described herein include aspirin, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which nonselectively inhibit the enzymes that make prostaglandins (cyclooxygenase I and II), resulting in lower levels of prostaglandins. Such agents include, but are not limited to, Aposyn (exisulind), Salsalate (Amigesic), 25   Diflunisal (Dolobid), Ibuprofen (Motrin), Ketoprofen (Orudis), Nabumetone (Relafen), Piroxicam (Feldene), Naproxen (Aleve, Naprosyn), Diclofenac (Voltaren), Indomethacin (Indocin), Sulindac (Clinoril), Tolmetin (Tolectin), Etodolac (Lodine), Ketorolac (Toradol), Oxaprozin (Daypro) and combinations thereof.

          Preferred nonselective cyclooxygenase inhibitors include ibuprofen (Motrin), nuprin, 30   naproxen (Aleve), indomethacin (Indocin), nabumetone (Relafen) and combinations thereof.

          MMP inhibitors include ABT-510 (Abbott), ABT 518 (Abbott), Apratastat (Amgen), AZD 8955 (AstraZeneca), Neovostat (AE-941), COL 3 (CollaGenex Pharmaceuticals), doxycycline hyclate, MPC 2130 (Myriad) and PCK 3145 (Procyon).

          Other anti-angiogenic compounds include acitretin, angiostatin, aplidine, cilengtide, 35   COL-3, combretastatin A-4, endostatin, fenretinide, halofuginone, Panzem (2-methoxyestradiol), rebimastat, removab, Revlimid, squalamine, thalidomide, ukrain, Vitaxin (alpha-v/beta-3 integrin), and zoledronic acid.

37

In another embodiment the anti-cancer agent is a so called signal transduction inhibitor. Such inhibitors include small molecules, antibodies, and antisense molecules. Signal transduction inhibitors include kinase inhibitors, such as tyrosine kinase inhibitors, serine/threonine kinase inhibitors. Such inhibitors may be antibodies or small molecule inhibitors. More specifically signal transduction inhibitors include farnesyl protein transferase inhibitors, EGF inhibitor, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, IGF1R inhibitors, MEK, c-Kit inhibitors, FLT-3 inhibitors, K-Ras inhibitors, PI3 kinase inhibitors, JAK inhibitors, STAT inhibitors, Raf kinase inhibitors, Akt inhibitors, mTOR inhibitor, P70S6 kinase inhibitors and inhibitors of the WNT pathway and so called multi-targeted kinase inhibitors.

10 In another embodiment the anti-cancer signal transduction inhibitor is a farnesyl protein transferase inhibitor. Farnesyl protein transferase inhibitors include the compounds disclosed and claimed in United States Patent 6,194,438, issued February 27, 2002; United States Patent 6,258,824, issued July 10, 2001; United States Patent 6,586,447, issued July 1, 2003; United States Patent 6,071,935, issued June 6, 2000; and United States Patent 15 6,150,377, issued November 21, 2000. Other farnesyl protein transferase inhibitors include AZD-3409 (AstraZeneca), BMS-214662 (Bristol-Myers Squibb), Lonafarnib (Sarasar) and RPR-115135 (Sanofi-Aventis). Each of the foregoing patent applications and provisional patent applications is herein incorporated by reference in their entirety.

20 In another embodiment the anti-cancer signal transduction inhibitor is a GARF inhibitor. Preferred GARF inhibitors (glycinamide ribonucleotide formyltransferase inhibitors) include Pfizer's AG-2037 (pelitrexol) and its pharmaceutically acceptable salts. GARF inhibitors useful in the practice of the present invention are disclosed in US Patent No. 5,608,082 which is incorporated in its entirety for all purposes.

25 In another embodiment the anti-cancer signal transduction inhibitors used in conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions described herein include ErbB-1 (EGFr) inhibitors such as Iressa (gefitinib, AstraZeneca), Tarceva (erlotinib or OSI-774, OSI Pharmaceuticals Inc.), Erbitux (cetuximab, Imclone Pharmaceuticals, Inc.), Matuzumab (Merck AG), Nimotuzumab, Panitumumab (Abgenix/Amgen), Vandetanib, hR3 (York Medical and Center for Molecular Immunology), TP-38 (IVAX), EGFR fusion protein, 30 EGF-vaccine, anti-EGFr immunoliposomes (Hermes Biosciences Inc.) and combinations thereof.

Preferred EGFr inhibitors include Iressa (gefitinib), Erbitux, Tarceva and combinations thereof.

35 In another embodiment the anti-cancer signal transduction inhibitor is selected from pan erb receptor inhibitors or ErbB2 receptor inhibitors, such as CP-724,714, PF-299804, CI-1033 (canertinib, Pfizer, Inc.), Herceptin (trastuzumab, Genentech Inc.), Omnitarg (2C4, pertuzumab, Genentech Inc.), AEE-788 (Novartis), GW-572016 (lapatinib, GlaxoSmithKline),

38

Pelitinib (HKI-272), BMS-599626, PKI-166 (Novartis), dHER2 (HER2 Vaccine, Corixa and GlaxoSmithKline), Osidem (IDM-1), APC8024 (HER2 Vaccine, Dendreon), anti-HER2/neu bispecific antibody (Decof Cancer Center), B7.her2.IgG3 (Agensys), AS HER2 (Research Institute for Rad Biology & Medicine), trifunctional bispecific antibodies (University of Munich)  
5 and mAB AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc) and mAB 2B-1 (Chiron) and combinations thereof.

Preferred erb selective anti-tumor agents include Herceptin, TAK-165, CP-724,714, ABX-EGF, HER3 and combinations thereof.

Preferred pan erb receptor inhibitors include GW572016, PF-299804, Pelitinib, and  
10 Omnitarg and combinations thereof.

Additional erbB2 inhibitors include those described in WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 99/35146 (published July 15, 1999), WO 99/35132 (published July 15, 1999), WO 98/02437 (published January 22, 1998), WO 97/13760 (published April 17, 1997), WO 95/19970 (published July 27, 1995), United States Patent 5,587,458 (issued  
15 December 24, 1996), and United States Patent 5,877,305 (issued March 2, 1999), each of which is herein incorporated by reference in its entirety. ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also described in United States Patent Nos. 6,465,449, and 6,284,764, and International Application No. WO 2001/98277 each of which are herein incorporated by reference in their entirety.

20 Various other compounds, such as styrene derivatives, have also been shown to possess tyrosine kinase inhibitory properties, and some of tyrosine kinase inhibitors have been identified as erbB2 receptor inhibitors. Other erbB2 inhibitors are described in European patent publications EP 566,226 A1 (published October 20, 1993), EP 602,851 A1 (published June 22, 1994), EP 635,507 A1 (published January 25, 1995), EP 635,498 A1  
25 (published January 25, 1995), and EP 520,722 A1 (published December 30, 1992). These publications refer to certain bicyclic derivatives, in particular quinazoline derivatives possessing anti-cancer properties that result from their tyrosine kinase inhibitory properties. Also, World Patent Application WO 92/20642 (published November 26, 1992), refers to certain bis-mono and bicyclic aryl and heteroaryl compounds as tyrosine kinase inhibitors that  
30 are useful in inhibiting abnormal cell proliferation. World Patent Applications WO96/16960 (published June 6, 1996), WO 96/09294 (published March 6, 1996), WO 97/30034 (published August 21, 1997), WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/02437 (published January 22, 1998), and WO 98/02438 (published January 22, 1998), also refer to substituted bicyclic heteroaromatic derivatives as tyrosine kinase inhibitors that are useful for the same  
35 purpose. Other patent applications that refer to anti-cancer compounds are World Patent Application WO00/44728 (published August 3, 2000), EP 1029853A1 (published August 23,

2000), and WO01/98277 (published December 12, 2001) all of which are incorporated herein by reference in their entirety.

In another embodiment the anti-cancer signal transduction inhibitor is an IGF1R inhibitor. Specific IGF1R antibodies (such as CP-751871) that can be used in the present invention include those described in International Patent Application No. WO 2002/053596, which is herein incorporated by reference in its entirety.

In another embodiment the anti-cancer signal transduction inhibitor is a MEK inhibitor. MEK inhibitors include Pfizer's MEK1/2 inhibitor PD325901, Array Biopharma's MEK inhibitor ARRY-142886, and combinations thereof.

In another embodiment the anti-cancer signal transduction inhibitor is an mTOR inhibitor. mTOR inhibitors include everolimus (RAD001, Novartis), zotarolimus, temsirolimus (CCI-779, Wyeth), AP 23573 (Ariad), AP23675, Ap23841, Tafa 93, rapamycin (sirolimus) and combinations thereof.

In another embodiment the anti-cancer signal transduction inhibitor is an Aurora 2 inhibitor such as VX-680 and derivatives thereof (Vertex), R 763 and derivatives thereof (Rigel) and ZM 447439 and AZD 1152 (AstraZeneca), or a Checkpoint kinase 1/2 inhibitors such as XL844 (Exelixis).

In another embodiment the anti-cancer signal transduction inhibitor is an Akt inhibitor (Protein Kinase B) such as API-2, perifosine and RX-0201.

Preferred multitargeted kinase inhibitors include Sutent, (SU-11248), described in U.S. Patent No. 6,573,293 (Pfizer, Inc, NY, USA) and imatinib mesylate (Gleevec).

Additionally, other targeted anti-cancer agents include the raf inhibitors sorafenib (BAY-43-9006, Bayer/Onyx), GV-1002, ISIS-2503, LE-AON and GI-4000.

The invention also relates to the use of the compounds of the present invention together with cell cycle inhibitors such as the CDK2 inhibitors ABT-751 (Abbott), AZD-5438 (AstraZeneca), Alvocidib (flavopiridol, Aventis), BMS-387,032 (SNS 032 Bristol Myers), EM-1421 (Erimos), indisulam (Esai), seliciclib (Cyclacel), BIO 112 (Onc Bio), UCN-01 (Kyowa Hakko), and AT7519 (Astex Therapeutics) and Pfizer's multitargeted CDK inhibitors PD0332991 and AG24322.

The invention also relates to the use of the compounds of the present invention together with telomerase inhibitors such as transgenic B lymphocyte immunotherapy (Cosmo Bioscience), GRN 163L (Geron), GV1001 (Pharmexa), RO 254020 (and derivatives thereof), and diazaphilonic acid.

Biological response modifiers (such as antibodies, immunotherapeutics and peptide mimics), are agents that modulate defense mechanisms of living organisms or biological responses, such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity.

MO

Immunologicals including interferons and numerous other immune enhancing agents that may be used in combination therapy with compounds of formula I, optionally with one or more other agent include, but are not limited to interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon, alpha-2b, interferon beta, Interferon gamma-1a, interferon gamma-1b  
5 (Actimmune), or interferon gamma-n1, PEG Intron A, and combinations thereof. Other agents include Interleukin 2 agonists (such as aldesleukin, BAY-50-4798, Ceplene (histamine dihydrochloride), EMD-273063, MVA-HPV-IL2, HVA-Muc-1-IL2, interleukin 2, teceleukin and Virulizin), Ampligen, Canvaxin, CeaVac (CEA), denileukin, filgrastim, Gastrimmune (G17DT), gemtuzumab ozogamicin, Glutoxim (BAM-002), GMK vaccine (Progenics), Hsp 90 inhibitors  
10 (such as HspE7 from Stressgen, AG-858, KOS-953, MVJ-1-1 and STA-4783), imiquimod, krestin (polysaccharide K), lentinan, Melacine (Corixa), MelVax (mitumomab), molgramostim, Oncophage (HSPPC-96), OncoVAX (including OncoVAX-CL and OncoVAX-Pr), oregovomab, sargramostim, sizofiran, tasonermin, TheraCys, thymalfasin, pemtumomab (Y-muHMF1), picibanil, Provenge (Dendreon), ubenimex, WF-10 (Immunokine), Z-100 (Ancer-20 from  
15 Zeria), Lenalidomide (REVIMID, Celgene), thalomid (Thalidomide), and combinations thereof.

Anti-cancer agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) antibodies, and other agents capable of blocking CTLA4 may also be utilized, such as MDX-010 (Medarex) and CTLA4 compounds disclosed  
20 in United States Patent No. 6,682,736. Additional, specific CTLA4 antibodies that can be used in the present invention include those described in United States Provisional Application 60/113,647 (filed December 23, 1998), United States Patent No. 6,682,736 both of which are herein incorporated by reference in their entirety.

In another embodiment of the present invention the anti-cancer agent used in  
25 conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions described herein is a CD20 antagonist. Specific CD20 antibody antagonists that can be used in the present invention include rituximab (Rituxan), Zevalin (Ibritumomab tiuxetan), Bexxar (131-I-tositumomab), Belimumab (LymphoStat-B), HuMax-CD20 (HuMax, Genmab), R 1594 (Roche Genentech), TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals) and Ocrelizumab (PRO 70769).

30 In another embodiment of the present invention the anti-cancer agent used in conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions described herein is a CD40 antagonist. Specific CD40 antibody antagonists that can be used in the present invention include CP-870893, CE-35593 and those described in International Patent Application No. WO 2003/040170 which is herein incorporated by reference in its entirety.  
35 Other CD40 antagonists include ISF-154 (Ad-CD154, Tragen), toralizumab, CHIR 12.12 (Chiron), SGN 40 (Seattle Genetics) and ABI-793 (Novartis).

In another embodiment of the present invention the anti-cancer agent used in conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions described herein is a hepatocyte growth factor receptor antagonist (HGFr or c-MET).

Immunosuppressant agents useful in combination with the compounds of Formula I include epratuzumab, alemtuzumab, daclizumab, lenograstim and pentostatin (Nipent or Coforin).

The invention also relates to the use of the compounds of Formula I together with hormonal, anti-hormonal, anti-androgenal therapeutic agents such as anti-estrogens including, but not limited to fulvestrant, toremifene, raloxifene, lasofoxifene, letrozole (Femara, Novartis), anti-androgens such as bicalutamide, finasteride, flutamide, mifepristone, nilutamide, Casodex® (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)-propionanilide, bicalutamide) and combinations thereof.

The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with hormonal therapy, including but not limited to, exemestane (Aromasin, Pfizer Inc.), Abarelix (Praecis), Trelstar, anastrozole (Arimidex, AstraZeneca), Atamestane (Biomed-777), Atrasentan (Xinlay), Bosentan, Casodex (AstraZeneca), doxercalciferol, fadrozole, formestane, gosrelin (Zoladex, AstraZeneca), Histrelin (histrelin acetate), letrozole, leuporelin (Lupron or Leuplin, TAP/Abbott/Takeda), tamoxifen citrate (tamoxifen, Nolvadex, AstraZeneca), and combinations thereof.

The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with gene silencing agents or gene activating agents such as histone deacetylase (HDAC) inhibitors such as suberolanilide hydroxamic acid (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipeptide (FR901228 or FK228), G2M-777, MS-275, pivaloyloxymethyl butyrate and PXD-101.

The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with gene therapeutic agents such as Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, a compound which express TNFalpha in response to radiotherapy), and RB94 (Baylor College of Medicine).

The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with ribonucleases such as Onconase (ranpirinase).

The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with antisense oligonucleotides such as bcl-2 antisense inhibitor Genasense (Obilmersen, Genta).

The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with proteosomics such as PS-341 (MLN-341) and Velcade (bortezomib).

The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with anti-vascular agents such as Combretastatin A4P (Oxigene).

The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with traditional cytotoxic agents including DNA binding agents, mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, topoisomerase inhibitors and microtubulin inhibitors.

5           Topoisomerase I inhibitors useful in the combination embodiments of the present invention include 9-aminocamptothecin, belotecan, BN-80915 (Roche), camptothecin, diflomotecan, edotecarin, exatecan (Daiichi), gimatecan, 10-hydroxycamptothecin, irinotecan HCl (Camptosar), lurtotecan, Orathecin (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecan, and combinations thereof.

10           Camptothecin derivatives are of particular interest in the combination embodiments of the invention and include camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan and combinations thereof.

A particularly preferred topoisomerase I inhibitor is irinotecan HCl (Camptosar).

15           Topoisomerase II inhibitors useful in the combination embodiments of the present invention include aclarubicin, adriamycin, amonafide, amrubicin, annamycin, daunorubicin, doxorubicin, elsamitrucin, epirubicin, etoposide, idarubicin, galarubicin, hydroxycarbamide, nemorubicin, novantrone (mitoxantrone), pirarubicin, plixantrone, procarbazine, rebeccamycin, sobuzoxane, tafluposide, valrubicin, and Zinecard (dexrazoxane).

20           Particularly preferred topoisomerase II inhibitors include epirubicin (Ellence), doxorubicin, daunorubicin, idarubicin and etoposide.

25           Alkylating agents that may be used in combination therapy with compounds of formula I, optionally with one or more other agents include, but are not limited to, nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, AMD-473, altretamine, AP-5280, apaziquone, brostallicin, bendamustine, busulfan, carboquone, carmustine, chlorambucil, dacarbazine, estramustine, fotemustine, glufosfamide, ifosfamide, KW-2170, lomustine, mafosfamide, mechlorethamine, melphalan, mitobronitol, mitolactol, mitomycin C, mitoxantrone, nimustine, ranimustine, temozolomide, thiotepa, and platinum-coordinated alkylating compounds such as cisplatin, Paraplatin (carboplatin), eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, Eloxatin (oxaliplatin, Sanofi), streptozocin, or satraplatin and combinations thereof.

30           Particularly preferred alkylating agents include Eloxatin (oxaliplatin).

35           Antimetabolites that may be used in combination therapy with compounds of formula I, optionally with one or more other agents include, but are not limited to dihydrofolate reductase inhibitors (such as methotrexate and NeuTrexin (trimetresate glucuronate)), purine antagonists (such as 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 6-thioguanine, cladribine, clofarabine (Clolar), fludarabine, nelarabine, and raltitrexed), pyrimidine antagonists (such as 5-fluorouracil (5-FU), Alimta (premetrexed disodium, LY231514, MTA), capecitabine (Xeloda), cytosine arabinoside, Gemzar (gemcitabine, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel or Uforal and

including TS-1 combination of tegafur, gimestat and otostat), doxifluridine, carmofur, cytarabine (including ocfosfate, phosphate stearate, sustained release and liposomal forms), enocitabine, 5-azacitidine (Vidaza), decitabine, and ethynylcytidine) and other antimetabolites such as eflornithine, hydroxyurea, leucovorin, nolatrexed (Thymitaq), triapine, trimetrexate, or  
5 for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 239362 such as N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamic acid and combinations thereof.

In another embodiment the anti-cancer agent is a poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitor such as AG-014699, ABT-472, INO-1001, KU-0687 and GPI 18180.

10 Microtubulin inhibitors that may be used in combination therapy with compounds of formula I, optionally with one or more other agents include, but are not limited to ABI-007, Albendazole, Batabulin, CPH-82, EPO 906 (Novartis), discodermolide (XAA-296), Vinfunine and ZD-6126 (AstraZeneca).

15 Antibiotics that may be used in combination therapy with compounds of formula I, optionally with one or more other agent including, but are not limited to, intercalating antibiotics such as actinomycin D, bleomycin, mitomycin C, neocarzinostatin (Zinostatin), peplomycin, and combinations thereof.

20 Plant derived anti-tumor substances (also known as spindle inhibitors) that may be used in combination therapy with compounds of formula I, optionally with one or more other agent include, but are not limited to, mitotic inhibitors, for example vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine (Navelbine), docetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (including Taxoprexin a DHA/paclitaxel conjugate) and combinations thereof.

Platinum-coordinated compounds include but are not limited to, cisplatin, carboplatin, nedaplatin, oxaliplatin (Eloxatin), Satraplatin (JM-216), and combinations thereof.

25 Particularly preferred cytotoxic agents include Camptosar, capecitabine (Xeloda), oxaliplatin (Eloxatin), Taxotere and combinations thereof.

Other antitumor agents include alitretinoin, l-asparaginase, AVE-8062 (Aventis), calcitriol (Vitamin D derivative), Canfosfamide (Telcyta, TLK-286), Cotara (131I chTNT 1/b), DMXAA (Antisoma), exisulind, ibandronic acid, Miltefosine, NBI-3001 (IL-4), pegaspargase, RSR13 (efaproxiral), Targretin (bexarotene), tazarotene (Vitamin A derivative), Tesmilifene (DPPE), Theratope, tretinoin, Trizaone (tirapazamine), Xcytrin (motexafin gadolinium) and Xyotax (polyglutamate paclitaxel), and combinations thereof.

35 In another embodiment of the present invention statins may be used in conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) may be selected from the group consisting of Atorvastatin (Lipitor, Pfizer Inc.), Pravastatin (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatin (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatin (Lescol, Novartis), Cerivastatin (Baycol, Bayer),

Rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca), Lovastatin and Niacin (Advicor, Kos Pharmaceuticals), derivatives and combinations thereof.

In a preferred embodiment the statin is selected from the group consisting of Atorvastatin and Lovastatin, derivatives and combinations thereof.

5 Other agents useful as anti-tumor agents include Caduet, Lipitor and torcetrapib.

Another embodiment of the present invention of particular interest relates to a method for the treatment of breast cancer in a human in need of such treatment, comprising administering to said human an amount of a compound of Formula I (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salts  
10 thereof), in combination with one or more (preferably one to three) anti-cancer agents selected from the group consisting of trastuzumab (Herceptin), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, capecitabine (Xeloda), gemcitabine (Gemzar), vinorelbine (Navelbine), exemestane (Aromasin), letrozole (Femara) and anastrozole (Arimidex).

Another embodiment of the present invention of particular interest relates to a method  
15 for the treatment of colorectal cancer in a human in need of such treatment, comprising administering to said human an amount of a compound of Formula I (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with one or more (preferably one to three) anti-cancer agents selected from the group consisting of capecitabine (Xeloda), irinotecan HCl (Camptosar),  
20 bevacizumab (Avastin), cetuximab (Erbix), oxaliplatin (Eloxatin), premetrexed disodium (Alimta), vatalanib (PTK-787), Sutent, AG-13736, SU-14843, PD-325901, Tarceva, Iressa, Pelitinib, Lapatinib, Mapatumumab, Gleevec, BMS 184476, CCI 779, ISIS 2503, ONYX 015 and Flavopyridol, wherein the amounts of the compound of Formula I together with the amounts of the combination anticancer agents is effective in treating colorectal cancer.

25 Another embodiment of the present invention of particular interest relates to a method for the treatment of renal cell carcinoma in a human in need of such treatment, comprising administering to said human an amount of a compound of Formula I (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with one or more (preferably one to three) anti-cancer agents  
30 selected from the group consisting of capecitabine (Xeloda), interferon alpha, interleukin-2, bevacizumab (Avastin), gemcitabine (Gemzar), thalidomide, cetuximab (Erbix), vatalanib (PTK-787), Sutent, AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, Lapatinib and Gleevec, wherein the amounts of the compound of Formula I together with the amounts of the combination anticancer agents is effective in treating renal cell carcinoma.

35 Another embodiment of the present invention of particular interest relates to a method for the treatment of melanoma in a human in need of such treatment, comprising administering to said human an amount of a compound of Formula I (including hydrates,

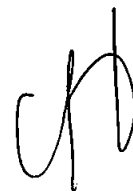
US

solvates and polymorphs of said compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with one or more (preferably one to three) anti-cancer agents selected from the group consisting of interferon alpha, interleukin-2, temozolomide, docetaxel (Taxotere), paclitaxel, DTIC, PD-325901, Axitinib, bevacizumab (Avastin), thalidomide, 5 sorafanib, vatalanib (PTK-787), Sutent, CpG-7909, AG-13736, Iressa, Lapatinib and Gleevec, wherein the amounts of the compound of Formula I together with the amounts of the combination anticancer agents is effective in treating melanoma.

Another embodiment of the present invention of particular interest relates to a method for the treatment of Lung cancer in a human in need of such treatment, comprising 10 administering to said human an amount of a compound of Formula I (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with one or more (preferably one to three) anti-cancer agents selected from the group consisting of capecitabine (Xeloda), bevacizumab (Avastin), gemcitabine (Gemzar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, premetrexed disodium (Alimta), 15 Tarceva, Iressa, and Paraplatin (carboplatin), wherein the amounts of the compound of Formula I together with the amounts of the combination anticancer agents is effective in treating Lung cancer.

In one preferred embodiment radiation can be used in conjunction with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions described herein. Radiation may be 20 administered in a variety of fashions. For example, radiation may be electromagnetic or particulate in nature. Electromagnetic radiation useful in the practice of this invention includes, but is not limited, to x-rays and gamma rays. In a preferable embodiment, supervoltage x-rays ( $x\text{-rays} \geq 4 \text{ MeV}$ ) may be used in the practice of this invention. Particulate radiation useful in the practice of this invention includes, but is not limited to, 25 electron beams, protons beams, neutron beams, alpha particles, and negative pi mesons. The radiation may be delivered using conventional radiological treatment apparatus and methods, and by intraoperative and stereotactic methods. Additional discussion regarding radiation treatments suitable for use in the practice of this invention may be found throughout Steven A. Leibel et al., Textbook of Radiation Oncology (1998) (publ. W. B. Saunders 30 Company), and particularly in Chapters 13 and 14. Radiation may also be delivered by other methods such as targeted delivery, for example by radioactive "seeds," or by systemic delivery of targeted radioactive conjugates. J. Padawer et al., Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7:347-357 (1981). 35 Other radiation delivery methods may be used in the practice of this invention.

The amount of radiation delivered to the desired treatment volume may be variable. In a preferable embodiment, radiation may be administered in amount effective to cause the



arrest or regression of the cancer, in combination with a compound of Formula I and pharmaceutical compositions described herein.

In a more preferable embodiment, radiation is administered in at least about 1 Gray (Gy) fractions at least once every other day to a treatment volume, still more preferably radiation is administered in at least about 2 Gray (Gy) fractions at least once per day to a treatment volume, even more preferably radiation is administered in at least about 2 Gray (Gy) fractions at least once per day to a treatment volume for five consecutive days per week.

In a more preferable embodiment, radiation is administered in 3 Gy fractions every other day, three times per week to a treatment volume.

In yet another more preferable embodiment, a total of at least about 20 Gy, still more preferably at least about 30 Gy, most preferably at least about 60 Gy of radiation is administered to a host in need thereof.

In one more preferred embodiment of the present invention 14 GY radiation is administered.

In another more preferred embodiment of the present invention 10 GY radiation is administered.

In another more preferred embodiment of the present invention 7 GY radiation is administered.

In a most preferable embodiment, radiation is administered to the whole brain of a host, wherein the host is being treated for metastatic cancer.

Further, the invention provides a compound of the present invention alone or in combination with one or more supportive care products, e.g., a product selected from the group consisting of Filgrastim (Neupogen), ondansetron (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, or combinations thereof.

This invention also relates to a method for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, type I diabetes, lupus, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, and glomerulonephritis), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), chronic obstructive pulmonary disease, infection associated with inflammation (such as viral inflammation (including influenza and hepatitis) and Guillian-Barre syndrome), chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection (chronic and acute), organ transplant rejection (chronic and acute), atherosclerosis, restenosis (including, but not limited to, restenosis following balloon and/or stent insertion), granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis), scleroderma,

u7

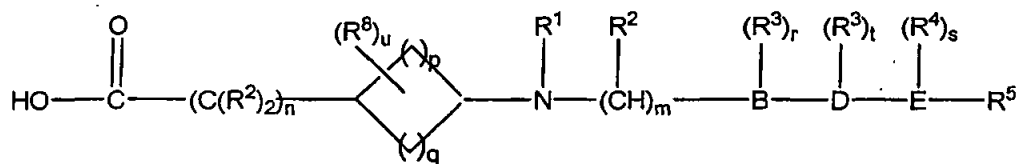
ulcerative colitis, Crohn's disease, and Alzheimer's disease, in a mammal, preferably a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof), that is effective in treating the disease or condition.

In one embodiment of this method, the disease or condition is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, psoriasis, systemic lupus erythematosus, and osteoarthritis.

In another more specific embodiment of this method, the disease or condition is selected from the group consisting of rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

In another embodiment of this method, the disease or condition is selected from the group consisting of chronic obstructive pulmonary disease, asthma acute respiratory distress syndrome, atherosclerosis, multiple sclerosis, and scleroderma.

Another embodiment of the invention is a method for preparing the compounds of formula I



I

and the pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein B is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

D is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

E is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

$\text{R}^1$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyl-,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkynyl-,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl-,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ heterocycl-yl-,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl-,  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ heteroaryl-,  $\text{R}^7\text{-SO}_2$ -,  $\text{R}^7\text{-C(O)-}$ ,  $\text{R}^7\text{O-C(O)-}$ , and  $(\text{R}^7)_2\text{N-C(O)-}$ ;

wherein each of said  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyl-,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkynyl-,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl-,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ heterocycl-yl-,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl-,  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ heteroaryl-,  $\text{R}^7\text{-SO}_2$ -,  $\text{R}^7\text{-C(O)-}$ ,  $\text{R}^7\text{O-C(O)-}$ , and  $(\text{R}^7)_2\text{N-C(O)-}$   $\text{R}^1$  radicals may optionally be substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy-, perhalo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl-,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl-,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ heterocycl-yl-,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl-, and  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ heteroaryl-;

each  $R^2$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^2$  radicals may optionally be substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

each  $R^3$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

each  $R^4$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^4$  radicals may optionally be substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy and -perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy;

$R^5$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- and (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl-  $R^5$  radicals may optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl- and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O-  $R^5$  radicals may optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O-  $R^5$  radicals may optionally

be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of said R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)- R<sup>5</sup> radicals may optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of aforesaid (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl- moieties for each of aforesaid R<sup>5</sup> radicals may optionally be substituted with one to five halogen groups;

optionally said R<sup>5</sup> radical and one R<sup>4</sup> radical or two R<sup>4</sup> radicals may be taken together with E to form an (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring optionally containing 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, or N(R<sup>6</sup>);

wherein said (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring is additionally optionally substituted with one to two oxo (=O) groups;

each R<sup>6</sup> is a bond or a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, -CN, and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-;

each R<sup>7</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

each R<sup>8</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, -NH(R<sup>9</sup>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- R<sup>8</sup> radicals is optionally substituted from one to five moieties selected from the group consisting of perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, -O(R<sup>9</sup>) and -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

each R<sup>9</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl- R<sup>9</sup> radicals is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

each R<sup>10</sup> is a radical selected from the group consisting of hydrogen and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-;

k is an integer from 0 to 2;

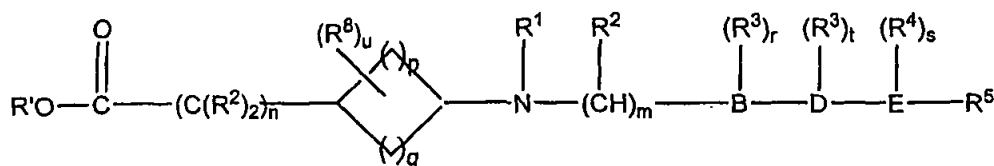
m and n are each independently an integer from 0 to 3;

p is an integer from 1 to 2;

50

q is an integer from 0 to 2; and

r, s, t and u are each independently an integer from 0 to 4, which method comprises:  
hydrolysis of a compound of formula II



II

wherein R' is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl and B, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, m, n, p, q, r, s, t and u are as defined for formula I.

"Abnormal cell growth", as used herein, unless otherwise indicated, refers to cell growth that is independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition).

This includes the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors) that proliferate by expressing a mutated tyrosine kinase or overexpression of a receptor tyrosine kinase; (2) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant tyrosine kinase activation occurs; and (4) any tumors that proliferate by receptor tyrosine kinases.

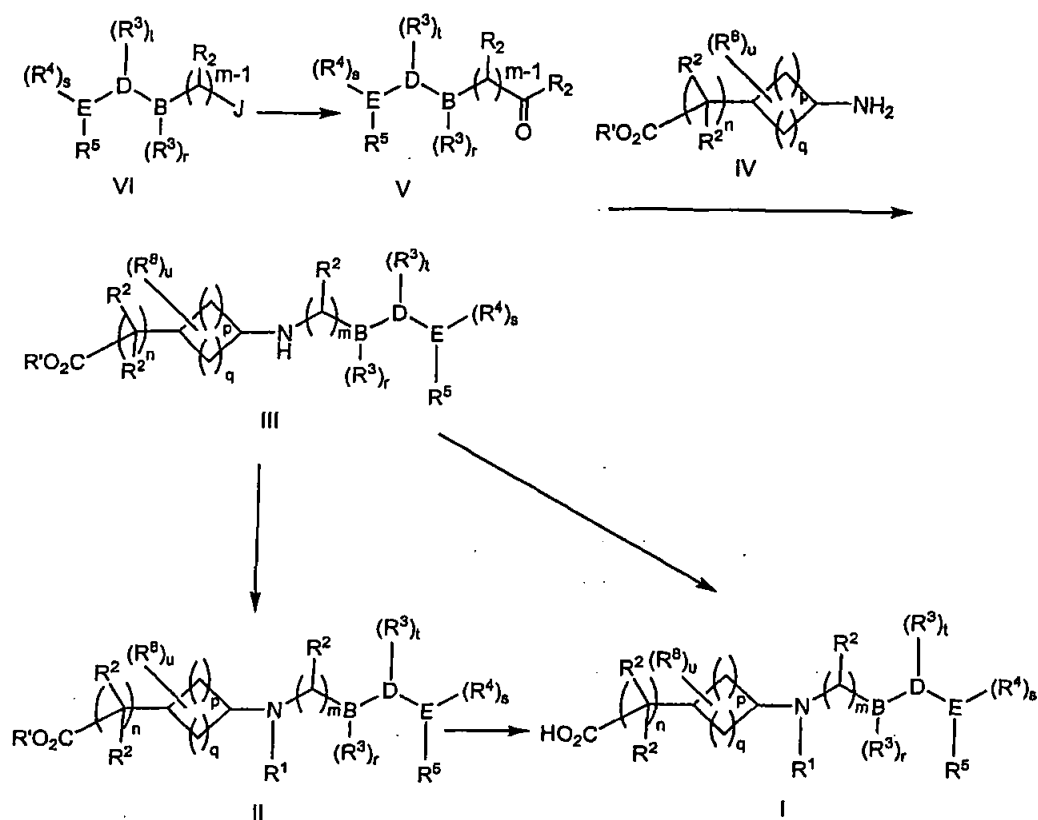
The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined immediately above.

#### Detailed Description of the Invention

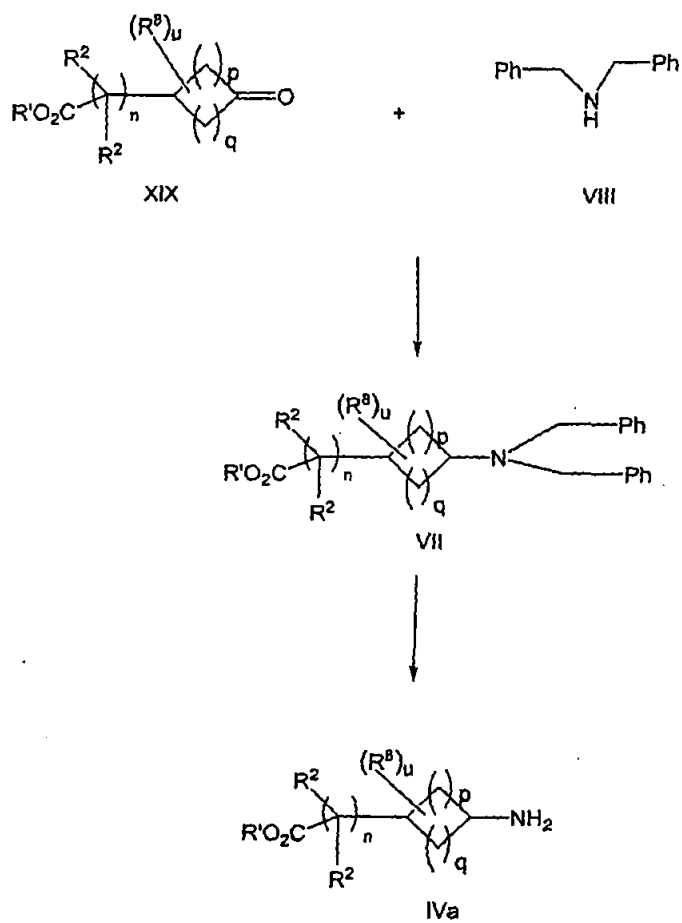
The compounds of the present invention (I and Ia) are readily prepared according to synthetic methods familiar to those skilled in the art. Scheme 1 illustrates a general synthetic sequence for preparing compounds of the present invention where, unless otherwise indicated, B, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, m, n, r, s, t, and u and structural formula I and Ia in the reaction schemes and discussion that follow are as defined above.



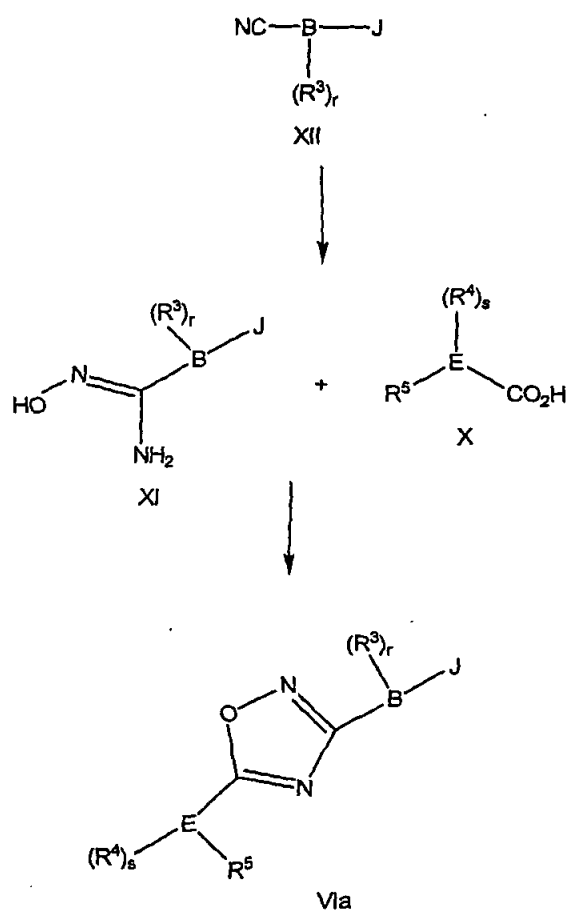
Scheme 1



52

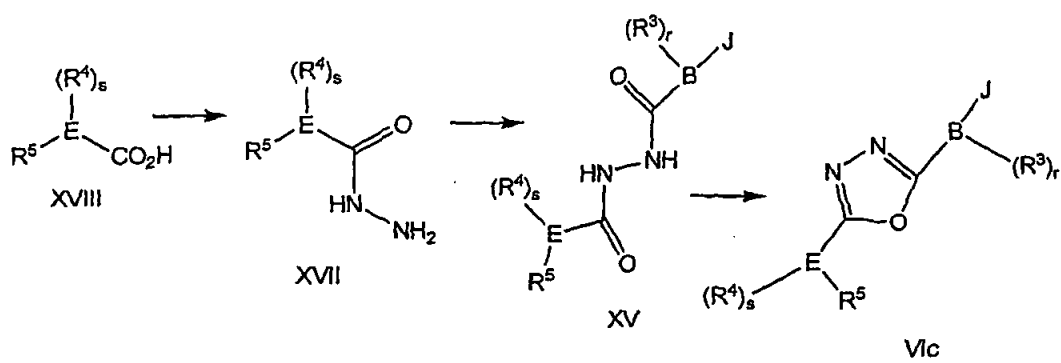
Scheme 2

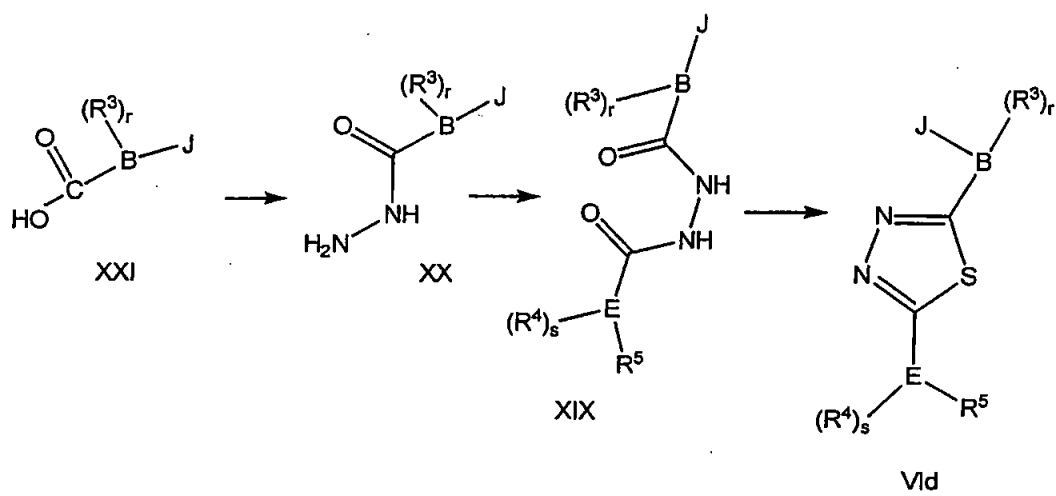
53

Scheme 3

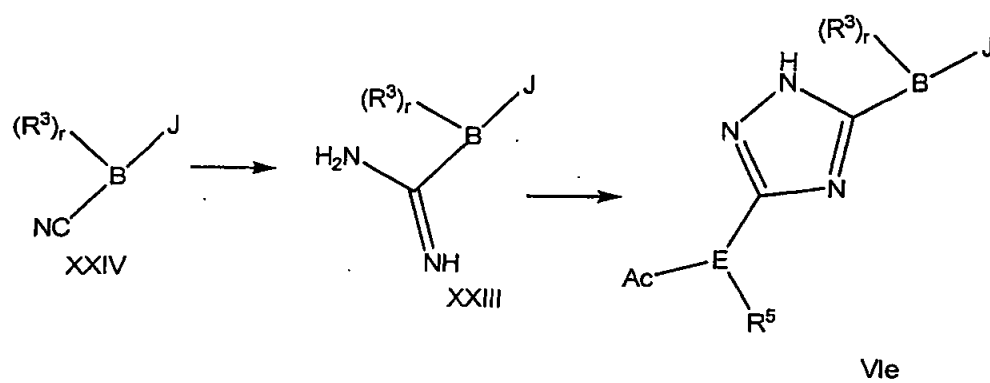


95

**Scheme 5**

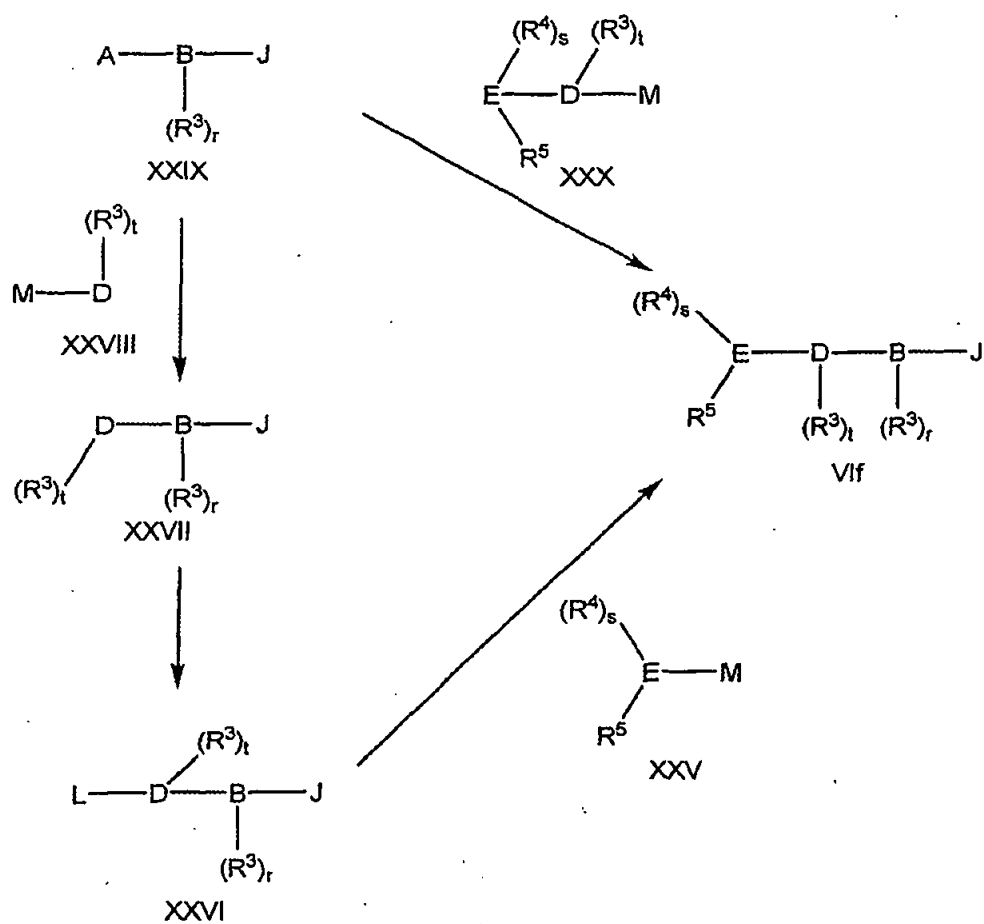
Scheme 6

57

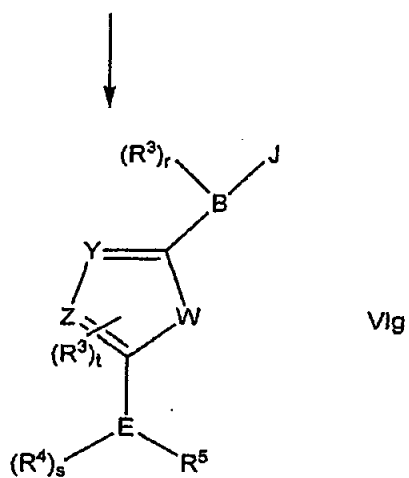
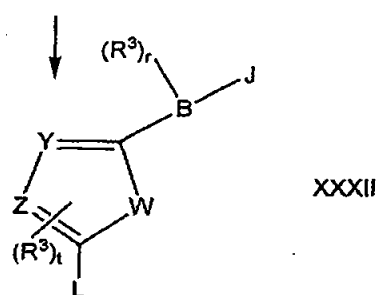
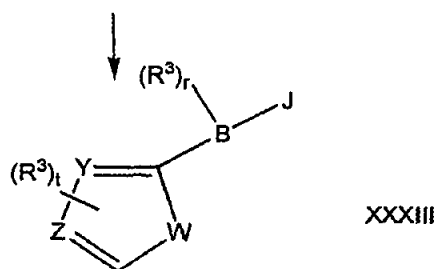
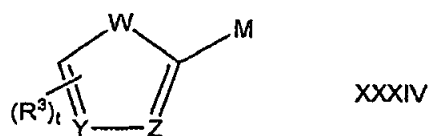
Scheme 7

58

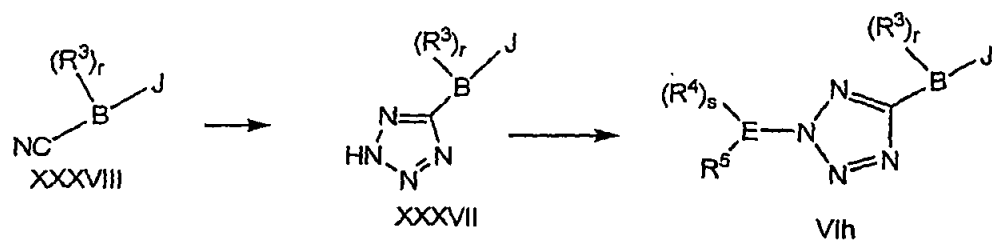
Scheme 8



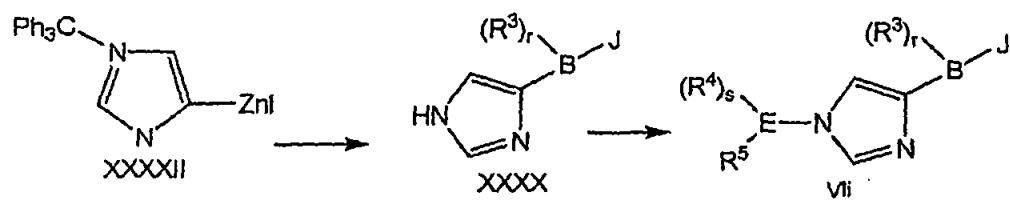
54

**Scheme 9**

10

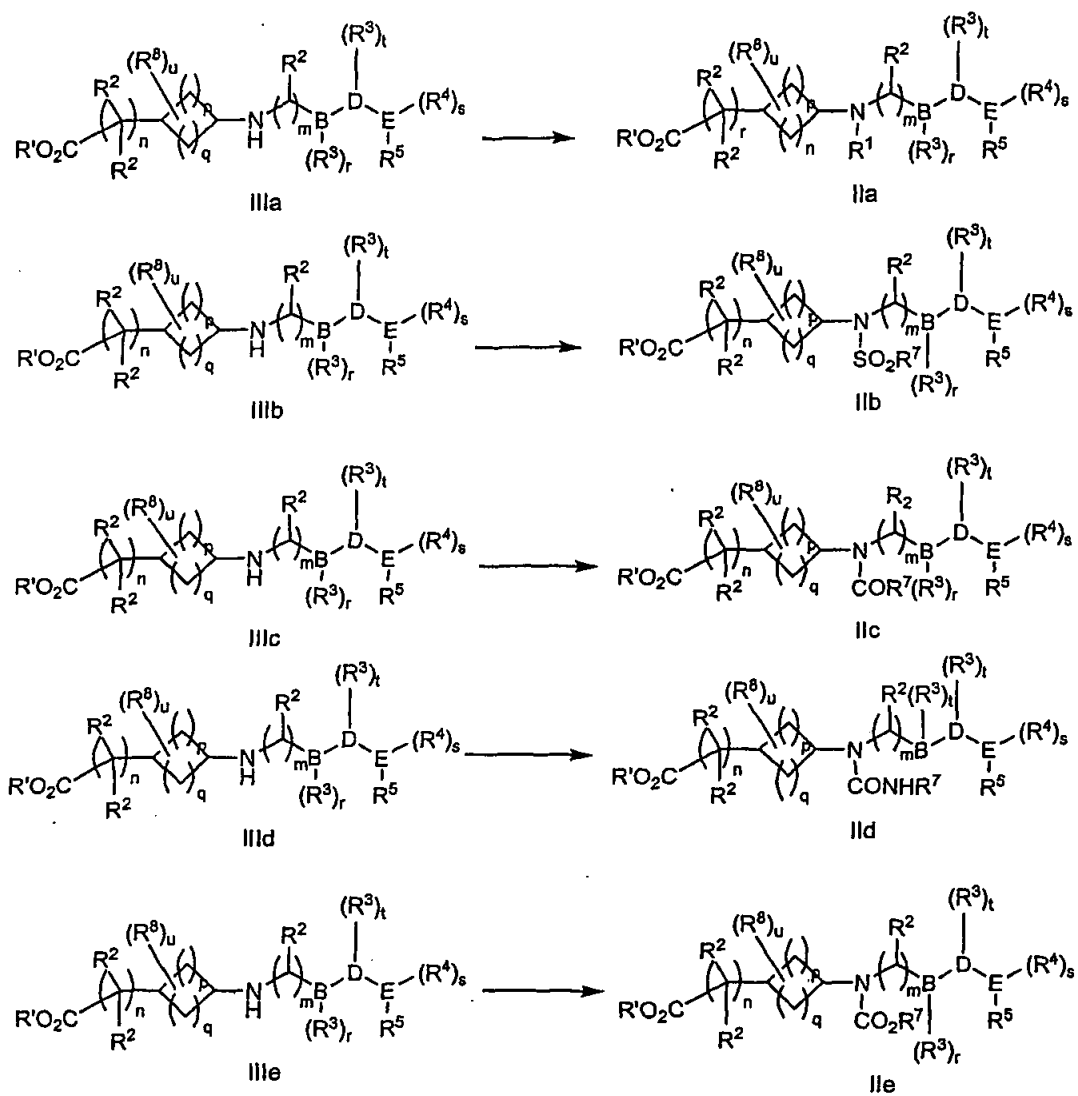
Scheme 10

61

Scheme 11



Scheme 12



Scheme 1 illustrates a method of synthesizing compounds of formula I in a multistep synthesis from compounds of formula VI. Referring to Scheme I, compounds of formula I can be prepared from compounds of formula II, wherein R' is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, by hydrolysis. The hydrolysis is typically carried out using acidic or basic conditions, optionally in the presence of a suitable organic co-solvent, e.g., methanol, ethanol, tetrahydrofuran (THF) or dioxane. Suitable acids include hydrochloric acid or trifluoroacetic acid. Suitable bases include aqueous sodium, lithium or potassium hydroxide. Temperatures for the hydrolysis may range from about 0°C to 150°C, more preferably about 22°C. The reaction may be performed in a microwave at or above atmospheric pressure.

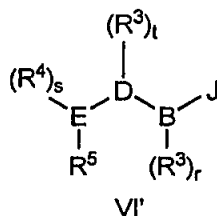
Compounds of formula II, wherein R<sup>1</sup> is other than hydrogen, can be prepared by treating compounds of formula III with an appropriate alkylating or acylating agent in the presence of a suitable base such as triethylamine, diisopropylethylamine or pyridine and a suitable solvent, or mixture of solvents, such as dichloromethane, THF or dimethylformamide (DMF) at a temperature at or above 22°C. Suitable alkylating agents include alkyl halides and dimethylsulfate.

Alternatively, a compound of formula II can be prepared by a reductive amination by reaction of a compound of formula III with an appropriate aldehyde (e.g. formaldehyde) and an appropriate reducing agent in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents at a temperature from about -10°C to about 40°C, preferably 22°C. Suitable reducing agents include sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, and sodium borohydride. Sodium triacetoxyborohydride is preferred. Suitable solvents include methanol, ethanol, dichloroethane, THF, methylene chloride and mixtures thereof, optionally in the presence of an acid or base, such as acetic acid or triethylamine, respectively.

Compounds of formula I, wherein R<sup>1</sup> is hydrogen, can be prepared directly from compounds of formula III, wherein R' is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, by hydrolysis. The conditions for the hydrolysis reaction are as described above for the synthesis of compounds of formula I from compounds of formula II described above.

Compounds of formula III, wherein m is 1 to 3, can be prepared by reductive amination by reacting a compound of formula V with a compound of formula IV. Reductive aminations are typically carried out with a suitable reducing agent in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents at a temperature from about -10°C to about 40°C, preferably 22°C. Suitable reducing agents include sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, and sodium borohydride. Sodium triacetoxyborohydride is preferred. Suitable solvents include methanol, ethanol, dichloroethane, THF, methylene chloride and mixtures thereof, optionally in the presence of an acid or base, such as acetic acid or triethylamine, respectively.

Compounds of formula III, wherein m is zero (0), can be prepared by coupling of a compound of formula IV with a compound of formula VI',



- wherein J is halogen. The coupling reaction is typically carried out using basic conditions (e.g. potassium phosphate) in the presence of a suitable organic solvent (e.g. dimethylsulfoxide). Temperatures for the reaction may range from about 22°C to 200°C, more preferably about 200°C. The reaction may be performed in a microwave at or above atmospheric pressure. Compounds of formula VI' can be prepared by methods of Schemes 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, and 11.
- Compounds of formula V can be prepared from compounds of formula VI, wherein J is CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, CHR<sup>2</sup>OR<sup>m</sup>, acetal, hemiacetal, N-alkoxy-N-alkyl carboxamides or halogen, R<sup>n</sup> is hydrogen, t-butyl, methyl or ethyl and R<sup>m</sup> is H or an appropriate protecting group (see Greene & Wuts, eds., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.). Specifically, compounds of formula V can be prepared from compounds of formula VI, wherein J is CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, via a two step process of reduction followed by oxidation, according to methods well known to those skilled in the art. The reduction step is effected with a suitable reducing agent in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents at a temperature from about -78°C to about 22°C to reduce the ester to an intermediate alcohol. Reducing agents are well known to those skilled in the art. Suitable reducing agents included borane, diisobutylaluminum hydride or sodium borohydride or combinations thereof. Suitable solvents are THF, dichloromethane, dichloroethane, toluene or mixtures thereof, where the reducing agent is sodium borohydride, the preferred solvent is a protic solvent, such as methanol or ethanol.

The oxidation of the resulting alcohol from the reduction step to the corresponding carbonyl compound of formula V may be accomplished using a selective oxidizing agent such as pyridinium chlorochromate (PCC), Dess Martin reagent, Swern oxidation or manganese dioxide (MnO<sub>2</sub>). References for such conversions are readily available (e.g., K.B. Wiberg, *Oxidation in Organic Chemistry*, Part A, Academic Press Inc, N.Y., 69-72 (1965)). Preferably, the oxidation reaction is conducted in a suitable solvent or solvent mixture such as methylene chloride. Suitable temperatures for the aforesaid reaction range from about -78°C to about 22°C, preferably from about 20°C to about 25°C (i.e. room temperature) for Dess Martin and PCC oxidations. The reaction is complete within about 0.5 hours to about 24 hours.

Alternatively, compounds of formula VI wherein J is CHR<sup>2</sup>OR<sup>m</sup>, acetal, hemiacetal, or N-alkoxy-N-alkyl carboxamides can be converted to a compound of formula V by methods

known by those skilled in the art (see Larock, *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations*, VCH Publishers, Inc.).

Alternatively, compounds of formula VI, wherein J is halogen, can be used to prepare a compound of formula V, wherein R<sup>2</sup> is H, via a metal catalyzed cross coupling reaction with cyanide, followed by reduction. Metal catalyzed cross coupling reactions are well known to those skilled in the art. One well known coupling method involves the coupling of compounds of formula VI, wherein J is halogen, e.g. Cl, in the presence of a suitable palladium (0) catalyst, a suitable metal, and a suitable solvent, or mixture of solvents, at a temperature of about 22°C to about 80°C, preferably, 80°C. Suitable palladium (0) catalysts include tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), di(dibenzylideneacetone) palladium(0) (Pd(dba)<sub>2</sub>), palladium acetate (Pd(OAc)<sub>2</sub>). Suitable metals include Mg, Zn, Zr and B. Zn is preferred. Suitable solvents include toluene, benzene, and DMF or an ethereal solvent, preferably dioxane. Such conditions are reviewed in Negishi, E-I; Liu, F. in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Deiderich, F; Stang, P.J. Eds; Wiley; New York, 1998, Chapter 1.

The resulting nitrile may then be reduced to the corresponding carbonyl compound of formula V. The reduction reaction conditions are affected with a suitable reducing agent in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents at a temperature from about -78°C to about 0°C. Reducing agents are well known to those skilled in the art. The following conditions are preferred: diisobutylaluminum hydride in dichloromethane at -78°C.

Alternatively, compounds of formula V can be prepared from the compounds of formula VI, wherein J is halogen by a metal-halogen exchange reaction using a strong base (e.g. n-BuLi, iPrMgBr and sec-BuLi) in the presence of an electrophile (e.g. DMF), and a suitable solvent, or mixture of solvents, at a temperature from about -78°C to about 22°C, preferably -78°C. Suitable solvents include diethyl ether, toluene, benzene, or THF.

Compounds of the formula VI can be prepared by the methods of Schemes 3 through 11. Compounds of the formula IV can be prepared by the methods of Scheme 2.

Scheme 2 refers to the preparation of compounds of formula IV (IVa) which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to Scheme 2, compounds of formula IVa, wherein R' is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl or benzyl, can be prepared by hydrogenation of a tertiary amine of formula VII, wherein Ph is optionally substituted phenyl. Hydrogenation may be affected with hydrogen gas (H<sub>2</sub>), using catalysts such as palladium on carbon (Pd/C), palladium hydroxide (Pd(OH)<sub>2</sub>) or platinum on carbon (Pt/C) in an appropriate solvent such as methanol, ethanol, THF, dioxane or ethyl acetate at or above atmospheric pressure and a temperature from about 10°C to about 60°C, preferably 22°C (see *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Paul Rylander, Academic Press Inc., San Diego, 31-63 (1979)). The following conditions are preferred: Pd on carbon at 25°C and 50 psi of hydrogen

66

gas pressure. This method also provides a means for introduction of hydrogen isotopes (i.e., deuterium, tritium) by replacing  $^1\text{H}_2$  with  $^2\text{H}_2$  or  $^3\text{H}_2$  in the above procedure.

Compounds of formula VII can be prepared by reductive amination by reacting a compound of formula XIX with a compound of formula VIII. Reductive amination conditions are described above. Sodium triacetoxyborohydride as reducing agent and acetic acid as solvent are preferred. Compounds of formula VII (isomeric mixtures) can be separated to obtain stereoisomers by methods well known to those skilled in the art such as chromatography or recrystallization techniques, for example, chiral chromatography using a 2 x 25 cm Chiralpak AD-H preparatory HPLC column (UV detection @ 210 nM) with a 85:15 (vol:vol) mixture of heptane:ethanol as the mobile phase at a rate of 10 mL/min. Compounds of the formula VIII are commercially available or can be made by methods well known to those skilled in the art. Compounds of formula XIX can be made by methods well known to those skilled in the art (see *J. Org. Chem.* **1988** 53, 3841-3843).

Scheme 3 refers to the preparation of a compound of formula VIa, wherein J is halogen,  $\text{CHR}_2\text{OR}''$  or  $\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$  is hydrogen or an appropriate protecting group and  $\text{R}''$  is hydrogen, t-butyl, methyl or ethyl, which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to Scheme 3, a compound of formula VIa can be prepared in a 2 step procedure by a coupling reaction of a compound of formula X with a compound of formula XI, followed by cyclization/dehydration using an appropriate dehydrating agent. The coupling reaction is typically carried out using a suitable coupling agent in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents. Suitable coupling agents are 1,1'-carbonyldiimidazole, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide and 1-(hydroxyl)benzotrazole. Suitable solvents are acetonitrile, THF and DMF. Temperatures for the coupling reaction may be at or above 22°C, preferably 22°C. The dehydration reaction is typically carried out using a suitable base (e.g. tetra-n-butylammonium fluoride) in an appropriate solvent (e.g. THF) at or above 22°C to obtain 1,2,4-oxadiazoles. Other methods to prepare 1,2,4-oxadiazoles are potentially pertinent to the present invention and are known to those skilled in the art and have been reviewed in the literature (see "1,2,3- and 1,2,4-oxadiazoles" in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Volume 6, Potts, K.T., Editor, Pergamon Press, 1984).

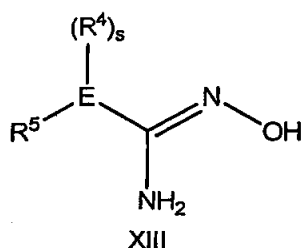
Many acids of formula X are available from commercial sources or by methods known to those skilled in the art (see Larock, *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations*, VCH publishers, Inc.).

Compounds of formula XI can be prepared from compounds of formula XII by reacting a hydroxylamine, such as hydroxylamine hydrochloride, and a suitable base in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents. Suitable bases include sodium bicarbonate, triethylamine or diisopropylethylamine, preferably sodium bicarbonate. Suitable

solvents include methanol, ethanol or DMF, preferably DMF. The reaction is carried out at or above 22°C.

Compounds of the formula XII are commercially available or can be made by methods well known to those so skilled in the art.

- 5 Scheme 4 refers to an alternative preparation of a compound of formula VI (Vib) wherein J is halogen,  $\text{CHR}_2\text{OR}'''$  or  $\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$  is hydrogen or an appropriate protecting group and  $\text{R}''$  is hydrogen, t-butyl, methyl or ethyl, which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to Scheme 4, compounds of formula Vlb can be prepared in a 2 step procedure by a coupling reaction of a compound of formula XIII



10

- with a compound of formula XIV, followed by cyclization/dehydration using an appropriate dehydrating agent. The coupling reaction is typically carried out using a suitable coupling agent, a suitable base in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents. Suitable coupling agents are 1,1'-carbonyldiimidazole, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, 15 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide and 1-(hydroxyl)benzotriazole. Suitable bases include triethylamine or diisopropylethylamine. Suitable solvents include dichloromethane, acetonitrile, THF and DMF. Temperatures for the coupling reaction may range from about at or above 22°C, preferably 22°C. The dehydration reaction is typically carried out using a suitable base (e.g. tetra-n-butylammonium fluoride) in an appropriate solvent (e.g. THF) at or 20 above 22°C to obtain 1,2,4-oxadiazoles.

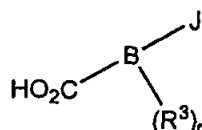
Compounds of the formula XIII are commercially available or can be made by methods well known to those so skilled in the art

- 25 Scheme 5 refers to an alternative preparation of a compound of formula VI (Vlc) wherein J is halogen,  $\text{CHR}_2\text{OR}'''$  or  $\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$  is hydrogen or an appropriate protecting group and  $\text{R}''$  is hydrogen, t-butyl, methyl or ethyl, which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to Scheme 5, compounds of formula Vlc can be prepared by a cyclization reaction from compounds of formula XV according to dehydration methods known to those skilled in the art to form 1,3,4-oxadiazoles. The cyclization reaction is typically carried out using a suitable dehydrating reagent agent, for 30 example the Burgess reagent [(methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide], in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents. Cyclization may require added base, in which case suitable bases including triethylamine, diisopropylethylamine, tetra-n-

68

butylammonium fluoride or pyridine. Suitable solvents include dichloromethane, toluene, acetonitrile, THF, N-methyl pyrrolidinone and DMF. Temperatures for the coupling reaction may range from about 0°C to 150°C.

Compounds of formula XV can be prepared by a coupling reaction from compounds  
5 of formula XVII with a compound of formula



XVI

The coupling reaction is typically carried out using a suitable coupling agent, a suitable base in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents. Suitable coupling agents are *N,N*-dimethyl(chlorosulphonyl)methaniminium chloride (see J. Chem. Research (S), 1991 9, 260.), 1,1'-carbonyldiimidazole, *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide and 1-(hydroxyl)benzotriazole. Suitable bases include triethylamine, diisopropylethylamine or sodium bicarbonate. Suitable solvents include acetonitrile, dichloromethane, toluene, THF, N-methyl pyrrolidinone and DMF. Temperatures  
10 for the coupling reaction may range from about at or above 0°C, preferably 22°C.

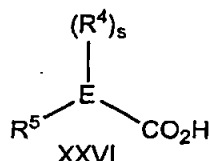
Compounds of formula XVII can be prepared from compounds of formula XVIII by an acylation reaction. Acylation of a compound of formula XVIII to obtain a compound of formula XVII is conducted with hydrazine and an activated carboxylic acid (e.g. 1,1'-carbonyldiimidazole, *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide and 1-(hydroxyl)benzotriazole) in the presence of a base (if necessary), such as triethylamine, diisopropylethylamine or sodium bicarbonate, in a solvent, such as acetonitrile, dichloromethane, toluene, THF, N-methyl pyrrolidinone and DMF, preferably DMF or mixtures thereof, for a time period of about 12 h, at a temperature at or above 22°C.  
20

Compounds of the formulas XVI and XVIII are commercially available or can be made by methods well known to those skilled in the art  
25

Scheme 6 refers to an alternative preparation of a compound of formula VI (VId) wherein J is halogen,  $\text{CHR}_2\text{OR}^m$  or  $\text{CO}_2\text{R}^n$ ,  $\text{R}^m$  is hydrogen or an appropriate protecting group and  $\text{R}^n$  is hydrogen, *t*-butyl, methyl or ethyl, which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to Scheme 6, compounds of formula VId  
30 can be prepared from compounds of formula XIX by a cyclization reaction. The compound of formula XIX is treated with a suitable sulfur transfer agent in a suitable solvent, or mixture of solvents, at a temperature about 80°C. Suitable sulfur transfer agent includes Lawesson's

reagent (2,4-bis(40methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide), followed by heating with phosphorous pentasulfide. Suitable solvents include pyridine.

Compounds of formula XIX can be prepared by a coupling reaction from compounds of formula XX with compounds of formula XXVI



5

The coupling reaction is carried out using a suitable coupling agent and a suitable base in the presence of a suitable solvent or mixture of solvents. Suitable coupling agents include 1,1'-carbonyldiimidazole, O-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide and 1-(hydroxyl)benzotriazole. Suitable bases (if necessary) include triethylamine, diisopropylethylamine or sodium bicarbonate. Suitable solvents include acetonitrile, dichloromethane, toluene, THF, N-methyl pyrrolidinone and DMF. Temperatures for the coupling reaction may range from about at or above 0°C, preferably 22°C. Alternatively, compounds of formula XXVI can be converted to an acid chloride, acid anhydride, acyl imidazole by methods known to those skilled in the art, which may also be used in the presence of the aforementioned bases and solvents to obtain XIX.

10

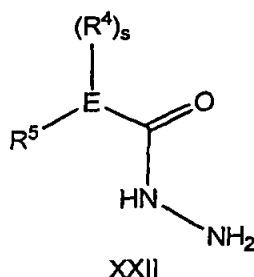
15

Compounds of formula XX can be prepared by an acylation reaction of a compound of formula XXI with hydrazine by the method previously described in Scheme 4 or by methods well known to those so skilled in the art.

20

Scheme 7 refers to an alternative preparation of a compound of formula VI (Vle) wherein J is halogen,  $CHR_2OR'''$  or  $CO_2R''$ ,  $R'''$  is hydrogen or an appropriate protecting group and  $R''$  is hydrogen, t-butyl, methyl or ethyl, which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to Scheme 7, compounds of formula VIe can be prepared by a condensation reaction from a compound of formula XXIII with a compound of formula XXII,

25



according to methods known to those skilled in the art to form 1,2,4-triazoles (e.g. *Tetrahedron Lett.* 1987 28, 5133-516). The condensation reaction is typically carried out in an alcoholic solvent, such as ethanol.

Compounds of formula XXIII can be prepared by treating a compound of formula XXIV with chloromethylaluminum amide as described by Garigipati (e.g. *Tetrahedron Lett.* 1991 31, 1969-72).

Compounds XX, XXI, and XXII, and XXIV are commercially available or can be made by methods well known to those so skilled in the art.

Scheme 8 refers to an alternative preparation of a compound of formula VI (Vif), wherein J is halogen,  $\text{CHR}_2\text{OR}''$  or  $\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $\text{R}''$  is H or an appropriate protecting group, and  $\text{R}''$  is H, t-butyl, methyl or ethyl, which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to Scheme 8, a compound of formula Vif, can be prepared by a coupling reaction from a suitable organometallic reagent of the formula XXV wherein M is  $\text{B(OR)}_2$ ,  $\text{B(OH)}_2$ ,  $\text{SnR}_3$ ,  $\text{ZnA}$ ,  $\text{MgA}$ ,  $\text{Li}$  with a compound of formula XXVI, wherein L is Cl, Br or I, in the presence of a suitable palladium (0) or nickel (0) catalyst, and a suitable solvent, or mixture of solvents, at a temperature at or above 22°C. Depending on the nature of XXVI and XXV, use of various ligands for palladium (0) or nickel (0) may be needed to affect the aforementioned transformations efficiently. Suitable ligands (e.g. triaryl phosphine ligand, tri(t-butyl)phosphine, 1,1'-bis(diphenylphosphanyl)ferrocene (DPPF), 2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (BINAP), tri(ortho-tolyl)phosphine, or PHANEPHOS) and/or palladium (0) or nickel (0) complexes include, but is not limited to, tris(dibenzylidene acetone)dipalladium(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ), di(dibenzylidene acetone) palladium(0) ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ) or palladium acetate ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ).

Compounds of formula XXVI can be prepared from a compound of formula XXVII by reaction with a suitable halogenation reagent such as N-iodosuccinamide, N-chlorosuccinamide, phenyl trimethylammonium tribromide, N-bromosuccinamide, pyridinium bromide perbromide, iodine,  $\text{Br}_2$  or  $\text{Br}_2\text{-Ph}_3\text{P}$ . The reaction may be carried out in a suitable solvent, such as methanol, ethanol, dichloromethane, chloroform, acidic acid, typically under acidic conditions in the presence of salts, such as sodium or potassium acetate.

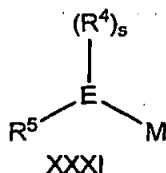
Compounds of formula XXVII can be prepared by a coupling reaction from a compound of formula XVIII with a compound of the formula XXIX, wherein A is Cl, Br, I, or  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , under conditions analogous to those for coupling of compounds XXVI and XXV.

Similarly, compounds of formula Vif can be prepared by a coupling reaction from a suitable organometallic reagent of the formula XXX, wherein M is  $\text{B(OR)}_2$ ,  $\text{B(OH)}_2$ ,  $\text{SnR}_3$ ,  $\text{ZnA}$ ,  $\text{MgA}$ ,  $\text{Li}$  with a compound of formula XXIX, in the presence of a suitable palladium (0) or nickel (0) catalyst, and a suitable solvent, or mixture of solvents, at a temperature at or above 22°C. Depending on the nature of XXIX and XXX, use of various ligands for palladium (0) or

nickel (0) may be needed to affect the aforementioned transformations efficiently. Suitable ligands (e.g. triaryl phosphine ligand, tri(*t*-butyl)phosphine, 1,1'-bis(diphenylphosphanyl)ferrocene (DPPF), 2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (BINAP), tri(*ortho*-tolyl)phosphine, or PHANEPHOS) and/or palladium (0) or nickel (0) complexes include, but is not limited to, tris(dibenzylidene acetone)dipalladium(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), di(dibenzylidene acetone) palladium(0) (Pd(dba)<sub>2</sub>) or palladium acetate (Pd(OAc)<sub>2</sub>).

Compounds of the formula XXIX, XXV, XVIII, and XXX are commercially available or can be made by methods well known to those skilled in the art. Organometallic reagents XXVIII, XXV, and XXX are either commercially available or can be prepared from an appropriate heteroaryl halide by well known methods dependent on the nature of such organometallic reagents.

Scheme 9 refers to an alternative preparation of a compound of formula VI (VIg), wherein J is halogen, CHR<sub>2</sub>OR''' or CO<sub>2</sub>R'', R''' is H or an appropriate protecting group and R'' is H, *t*-butyl, methyl or ethyl, which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to Scheme 9, a compound of formula VIg, wherein W is O, S, or N, Y is C or N and Z is C or N can be prepared by a coupling reaction from a suitable organometallic reagent of the formula XXXI



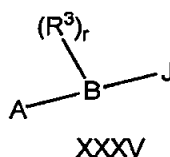
wherein M is B(OR)<sub>2</sub>, B(OH)<sub>2</sub>, SnR<sub>3</sub>, ZnA, MgA, Li with a compound of formula XXXII, wherein L is Cl, Br or I, in the presence of a suitable palladium (0) or nickel (0) catalyst, and a suitable solvent, or mixture of solvents, at a temperature at or above 22°C. Depending on the nature of XXXII and XXXI, use of various ligands for palladium (0) or nickel (0) may be needed to affect the aforementioned transformations efficiently. Suitable ligands (e.g. triaryl phosphine ligand, tri(*t*-butyl)phosphine, 1,1'-bis(diphenylphosphanyl)ferrocene (DPPF), 2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (BINAP), tri(*ortho*-tolyl)phosphine, or PHANEPHOS) and/or palladium (0) or nickel (0) complexes include, but is not limited to, tris(dibenzylidene acetone)dipalladium(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), di(dibenzylidene acetone) palladium(0) (Pd(dba)<sub>2</sub>) or palladium acetate (Pd(OAc)<sub>2</sub>).

Compounds of formula XXXII can be prepared from a compound of formula XXXIII by reaction with a suitable halogenation reagent such as N-iodosuccinamide, N-chlorosuccinamide, phenyl trimethylammonium tribromide, N-bromosuccinamide, pyridinium bromide perbromide, iodine, Br<sub>2</sub> or Br<sub>2</sub>-Ph<sub>3</sub>P. The reaction may be carried out in a suitable

72

solvent, such as methanol, ethanol, dichloromethane, chloroform, acidic acid, typically under acidic conditions in the presence of salts, such as sodium or potassium acetate.

Compounds of formula XXXIII can be prepared by a coupling reaction from a compound of formula XXXIV with a compound of the formula XXXV,

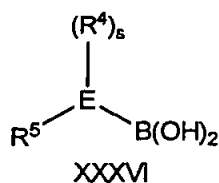


5

wherein A is Cl, Br, I, or  $\text{OSO}_3\text{CF}_3$ , under conditions analogous to those for coupling of compounds XXXII and XXXI.

Compounds of the formula XXXV, XXXIV and XXXI are commercially available or can be made by methods well know those so skilled in the art. Organometallic reagents XXXIV and XXXI are either commercially available or can be prepared from an appropriate heteroaryl halide by well known methods dependent on the nature of such organometallic reagents. Similarly, XXXV is commercially available or can be made by methods well know those so skilled in the art.

Scheme 10 refers to a preparation of a compound of formula VI (VIh), which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to Scheme 10, compounds of formula VIh can be prepared by N-aryllating a compound of the formula XXXVII with a boronic acid of the formula XXXVI



in the presence of a suitable Cu(II) catalyst (e.g.  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ), a suitable base and a suitable solvent, or mixture of solvents at a temperature at or above  $22^\circ\text{C}$ . Suitable bases include triethylamine, 4-dimethylaminopyridine, pyridine, and cesium carbonate. Suitable solvents include dichloromethane, acetonitrile, chloroform and methanol.

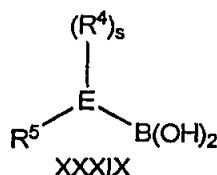
Compounds of formula XXXVII can be prepared by treating a nitrile of formula XXXVIII with sodium azide and a zinc salt (e.g.  $\text{ZnBr}_2$ ) with a suitable solvent, or mixture of solvents (e.g.  $\text{H}_2\text{O}$ , *i*PrOH), as demonstrated by Sharpless (*J. Org. Chem.* 2001 66, 7945-7950) to generate 5-substituted tetrazoles.

Compounds of the formula XXXVIII are commercially available or can be made by methods well know those so skilled in the art.

Scheme 11 refers to a preparation of a compound of formula VI (VII), which can be converted to a compound of formula I according to the method of Scheme 1. Referring to

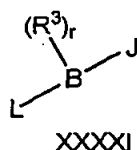
30

Scheme 11, compounds of formula VII can be prepared by coupling a compound of the formula XXXX with a boronic acid of the formula XXXIX



5 in the presence of a suitable Cu(II) catalyst (e.g. Cu(OAc)<sub>2</sub>), a suitable base and a suitable solvent, or mixture of solvents at a temperature at or above 22°C, as described previously for the coupling of XXXVII and XXXVI.

Compounds of formula XXXX can be prepared by coupling a compound of formula XXXXII, wherein Ph is optionally substituted phenyl and ZnI refers to iodo zinc with a compound of formula XXXXI,



10 in the presence of a suitable palladium (0) or nickel (0) catalyst, and a suitable solvent, or mixture of solvents, at a temperature at or above 22°C. Depending on the nature of XXXXII and XXXXI, use of various ligands for palladium (0) or nickel (0) may be needed to affect the aforementioned transformations efficiently. Suitable ligands (e.g. triaryl phosphine ligand, tri(*t*-butyl)phosphine, 1,1'-bis(diphenylphosphanyl)ferrocene (DPPF), 15 2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (BINAP), tri(*ortho*-tolyl)phosphine, or PHANEPHOS) and/or palladium (0) or nickel (0) complexes include, but is not limited to, tris(dibenzylidene acetone)dipalladium(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), di(dibenzylidene acetone) palladium(0) (Pd(dba)<sub>2</sub>) or palladium acetate (Pd(OAc)<sub>2</sub>).

20 Compounds of the formula XXXXII, XXXIX and XXXXI are commercially available or can be made by methods well know those so skilled in the art.

Scheme 12 refers to a preparation of a compound of formula II (IIa-e) by treating a compound of formula III(a-e) with an appropriate alkylating or acylating agent in the presence of a suitable base, such as triethylamine, diisopropylethylamine or pyridine, and a suitable 25 solvent or mixture of solvents, such as dichloromethane, THF or DMF, at a temperature at or above 22°C.

Compounds of formula IIa can be prepared with a suitable alkylating agent (e.g. alkyl halide, dimethylsulfate). Alternatively, a compound of formula IIa can be prepared by a reductive amination using the compounds of formula IIIa with an appropriate aldehyde (e.g. 30 formaldehyde) and an appropriate reducing agent in the presence of a suitable solvent or

mixture of solvents at a temperature of about -10°C to about 40°C, preferably 22°C. Suitable reducing agents include sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, and sodium borohydride. Sodium triacetoxyborohydride is preferred. Suitable solvents include methanol, ethanol, dichloroethane, THF, methylene chloride and mixtures thereof, optionally  
5 in the presence of an acid or base, such as acetic acid or triethylamine, respectively. Compounds of formula IIIb-e can be prepared with a suitable sulfonating or acylating agent (e.g.  $R_7SO_2Cl$ ,  $R_7COCl$ ,  $R_7NCO$  and  $R_7OCOCl$  respectively), which are commercially available or can be made by methods well known to those skilled in the art.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric  
10 isomers and tautomeric forms of the compounds of formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *DL*-tartrate or *DL*-arginine.

*Cis/trans* isomers may be separated by conventional techniques well known to those  
15 skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable  
20 optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula I contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the  
25 corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to  
30 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second  
35 type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen  
5 (Wiley, 1994).

The compounds of Formula I that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of Formula I from the reaction mixture as a pharmaceutically  
10 unacceptable salt and then simply convert the later back to the free-base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salt of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in  
15 a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

Those compounds of Formula I that are acidic in nature are capable of forming base  
20 salts with various pharmacologically-acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases, which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention, are those which form non-toxic, base salts with the acidic compounds of Formula I. Such non-  
25 toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower  
30 alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The compounds of the present invention are modulators of the S1P1 receptor, which  
35 is involved in angiogenesis/vasculogenesis, oncogenic and protooncogenic signal transduction and cell cycle regulations. As such, the compounds of the present invention are useful in the prevention and treatment of a variety of human hyperproliferative disorders, such

as malignant and benign tumors of the liver, kidney, bladder, breast, gastric, ovarian, colorectal, prostate, pancreatic, lung, vulval, thyroid, hepatic carcinomas, sarcomas, glioblastomas, head and neck, and other hyperplastic conditions, such as benign hyperplasia of the prostate (e.g., BPH). It is, in addition, expected that a compound of the present invention may possess activity against a range of leukemias and lymphoid malignancies.

Further, it is expected that a compound of the present invention may possess activity in diseases or conditions such as autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, type I diabetes, lupus, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions, osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, allergic conditions, asthma, atopic dermatitis, chronic obstructive pulmonary disease, infection associated with inflammation, viral inflammation, influenza, hepatitis, Guillian-Barre syndrome, chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection (chronic and acute), organ transplant rejection (chronic and acute), atherosclerosis, restenosis, granulomatous diseases, sarcoidosis, leprosy, scleroderma, ulcerative colitis, Crohn's disease, and Alzheimer's disease.

Further, the present invention may have therapeutic utility in conditions or diseases associated with allergy/respiratory, cardiovascular, diabetes, endocrine care, frailty, obesity, neurodegeneration, dermatology, pain management, urology and sexual health, which may involve the S1P1 receptor that may be mediated by the compounds of this invention.

The activity of the compounds of the invention for the various disorders, diseases or conditions described above can be determined according to one or more of the following assays. All of the compounds of the invention, that were tested, had an inhibition greater than 40% at 9  $\mu$ M in the S1P1 binding *in vitro* assay. In addition, all of the compounds of the invention, that were tested, had agonist activity greater than 40% at 9  $\mu$ M in the GTP $\gamma$ 35S *in vitro* assay and/or agonist activity greater than 40% at 9  $\mu$ M in the cAMP *in vitro* assay. Further, all of the compounds of the invention, that were tested, had an ED<sub>50</sub> of less than 100 mg/kg in the *in vivo* studies mentioned below.

In addition, the compounds of the present invention may be evaluated for differential activity amongst the S1P receptor family members by the GTP $\gamma$ 35S method.

The *in vitro* activity of the compounds of Formula I and Ia in inhibiting the binding of S1P to the S1P1 receptor may be determined by the following procedure.

#### S1P1 Binding Assay

S1P1 binding may be measured using the following assay. Twenty microliters of buffer composed of 20mM HEPES, pH 7.6, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM CaCl<sub>2</sub>, fatty acid free BSA

(8mg/ml) and protease inhibitor cocktail (Boehringer Ingelheim, 63360-92) are added to each well of a Millipore 384-well filter plate.

CHO-S1P1 full-length transfected cells are prepared in  $\sim 0.5 \times 10^5$  cells/well. CHO cells are plated into each well of a 6-well plate in 2ml of growth media (OptiMEM, Invitrogen).  
5 Two micrograms receptor plasmid DNA and 1ug of chimeric Giq plasmid are mixed in 200ul OptiMEM, and combined with 6ul Lipofectamine (2000-9, Invitrogen). The mixture is added drop wise to 2ml of growth media covering the cells in each well. The cells are allowed to transfect for 8-18 hours at room temperature. The OptiMEM transfection medium is replaced with 2ml fresh serum-containing medium and incubated for 48 hours. The cells are diluted  
10 1:10 in selection media (OptiMEM, Invitrogen) containing 0.8mg/ml G418 in 10cm dishes. Colonies are allowed to form ( $\sim 1$ -2 weeks), and 12 colonies from each dish are independently harvested with cloning disks and placed into 24-well plates.

Cell membranes from CHO-S1P1 transfected cells are prepared in the same buffer and are diluted to 12.5mg/ml (mixed with Polytron for 60 sec.). The cell membranes are then  
15 added at a final concentration of 250ug/well in a total volume of 20ul per well. The test compounds are dissolved in DMSO to final concentrations of about 9nM to .0005mM, and 2 ul are added to the buffer and the membranes. Control wells then receive 2ul of unlabelled sphingosine-1-phosphate while test wells received 20ul  $^{33}\text{P}$  sphingosine-1-phosphate, final assay concentration of 50pM. Plates are incubated at room temperature for 1.5 hours,  
20 followed by vacuum filtration, washed twice with 20ul of binding buffer composed of 20mM HEPES, pH 7.6, 5mM  $\text{MgCl}_2$ , 1mM  $\text{CaCl}_2$ , fatty acid free BSA (8mg/ml), and allowed to air-dry overnight. The bottom of the plate is sealed and then 15 microliters of Perkin Elmer Optiphase Super-mix scintillant is added to each well and allowed to equilibrate. The plate is then read using a Microbeta Trilux. A computerized algorithm gave the concentration of test  
25 compound needed to inhibit activity greater than 40% at 9  $\mu\text{M}$ .

#### GTPy $^{35}\text{S}$ binding assay

GTPy $^{35}\text{S}$  binding assays may be used to evaluate compound mediated S1P receptor agonism. Cell membranes, prepared from  $500 \times 10^5$  CHO cells transfected with S1P1, are dissolved to 11ml of labeled assay buffer, composed of 20mM HEPES, pH 7.4, 100mM NaCl,  
30 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.1% fatty acid free BSA, and 5 $\mu\text{M}$  GDP.

To each well of a 96-well flash plate, 50ul of test compound dissolved in labeled assay buffer, 100ul of membrane ( $5 \times 10^5$  cells/well final concentration), and 50ul of labeled assay buffer, composed of 6ul GTPy $^{35}\text{S}$  (1000Ci/mmol), 120ul 1mM GDP (200x), 1X assay 5.5ml are added. The plate is incubated at room temperature for 2 hours and 10 minutes  
35 then centrifuged for 20min @ 1000g. The plate is read using a Microbeta Trilux. A computerized algorithm gave the concentration of test compound that provided agonist activity greater than 40% at 9  $\mu\text{M}$ .

Whole cell cAMP Flashplate Assay for Determining Functional Agonism:

The Perkin Elmer [FP]2 cAMPfire assay kit (Catalog #FPA20B040KT) is used to determine agonist potencies for S1P1 in whole cells.

1X cAMP antibody solution and 1X Alexa-Fluor is prepared as described in the cAMPfire assay protocol. The test compounds are dissolved in DMSO and then diluted to final concentrations about 9nM to .0005mM in the assay buffer, composed of 2mg/ml FAF-BSA (final 1mg/ml), 1mM CaCl<sub>2</sub> (0.5 mM final), 5 mM MgCl<sub>2</sub> (2.5 mM final) in PBS. Ten microliters of the test compound dilutions are placed into 384-well assay plates. Ten microliters of buffer are placed in control wells. CHO-S1P1 transfected cells (90-100% confluent) are harvested using cell dissociation buffer (GIBCO, 13151-014). The cells are centrifuged, washed with PBS, counted, and resuspended in 1X cAMP antibody solution to achieve a final cell concentration of  $3 \times 10^6$  cells/well. Fifty-five mM of 11X forskolin solution (Sigma #F6886) in assay buffer is prepared. Ten microliters cells in 1X cAMP antibody are added to all applicable wells in 384-well assay plate. Two microliters of 55µM forskolin (5µM final in concentration) is added to all applicable wells in 384-well assay plate. Plates are incubated at room temperature for 30 minutes. Twenty microliters of 1X Alexa-Fluor are added to all wells followed by incubation for 60 minutes. Fluorescence polarization is read on Envision, (Perkin Elmer). A computerized algorithm gave the concentration of test compound that provided agonist activity greater than 40% at 9 µM.

The *in vivo* activity of the compounds of Formula I and Ia for inhibiting the S1P1 receptor may be determined by the following procedure.

Induction of Lymphopenia in Mice

S1P1 is expressed on the surface of T- and B-cells, and is necessary for S1P1/S1P mediated lymphocyte migration from secondary lymphoid tissue for release into peripheral circulation. Agonism of S1P1 results in S1P1 internalization, inhibiting lymphocyte egress into circulation, and is clinically presented as lymphopenia (Chiba, Pharmacology & Therapeutics 2005; 108,308-319, 2005). The following protocol may be used to assess the potential induction of lymphopenia for the test compounds when administered as a single oral dose to CD1 mice.

A suspension of 5% Gelucire may be used as the vehicle to prepare dosing formulations and to dose vehicle control animals. Test compound is weighed and transferred to a 15 mL Falcon tube or equivalent to make stock formulations. The appropriate amount of 5% Gelucire vehicle is then added to the tube. The resulting formulation is sonicated with a probe sonicator until no obvious particulate matter is apparent. About 500mL Gelucire (Gattefosse, St-Priest, Cedex, France) is melted in a 1000W microwave oven set for 3 minutes on high power. The appropriate amount of Gelucire is added to deionized water to form 5% (vol/vol) aqueous Gelucire.

21

Blood samples (~0.6-0.8mL) may be collected via intracardiac puncture at appropriate time points. The mice are anesthetized by carbon dioxide and euthanized via exanguination by intracardiac puncture. Blood samples are obtained and placed in tubes containing EDTA. Lymphocytes (L,%) count is measured with Abbott Cell-Dyn 3700 automated analyzer.

Induction of lymphopenia is calculated as a percent of the control count (%T/C), the ratio of the mean lymphocyte counts between treated mice and control mice. Based on the above, the ED<sub>50</sub> (the dose therapeutically effective in 50 percent of the population) can be determined by standard therapeutic procedures.

#### 10 Inhibition of Growth Factor Induced Angiogenesis in Mice

The following protocol may be used to assess the potential inhibition of growth factor induced angiogenesis for the test compounds when administered as a single oral dose to CD1 mice.

A suspension of 5% Gelucire may be used as the vehicle to prepare dosing formulations and to dose vehicle control animals. Compound is weighed and transferred to a 15 mL Falcon tube or equivalent to make stock formulations. The appropriate amount of 5% Gelucire vehicle is then added to the tube. The resulting formulation is sonicated with a probe sonicator until no obvious particulate matter is apparent. About 500mL Gelucire (Gattefosse, St-Priest, Cedex, France) is melted in a 1000W microwave oven set for 3 minutes on high power. The appropriate amount of Gelucire is added to deionized water to form 5% (vol/vol) aqueous Gelucire.

Sterile porous Gelfrom absorbable gelatin sponges are cut to 3x3 mm pieces and filled with BD Matrigel Matrix (basement membrane preparation without phenol red from BD Bioscience Bedford MA. #356237) with or without growth factor bFGF (recombinant bFGF 1 µg/plug; R&D Systems, Minneapolis, MN) and allowed to equilibrate for 2 hours. The sponges are implanted subcutaneous on the dorsal flank of mice. Animals are treated with the compounds of the present invention after sponge implantation and then once daily for a further 5 days. On the seventh day after implantation, animals are sacrificed, and the vascularized sponges are removed.

The sponge samples are harvested and ground with 200µL sterile water and centrifuged for 10 minutes at 14,000 RPM. One hundred microliters of sample is removed and placed into a 96-well flat-bottom Falcon plate from BD Bioscience Bedford, MA. One hundred microliters of TMB substrate (SureBlue TMB Microwell peroxidase substrate, KPL Gaithersburg, MD) is added to all wells and allowed to incubate for 5 minutes. Fifty microliters of Stop solution (1NH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) is added to all wells and absorbance is read at 450 nm with 750 nm correction on a VersaMax visible plate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).



Inhibition of angiogenesis is calculated as a percent of the control absorbance (%T/C), ratio of the mean absorbance between treated mice and control mice. Based on the above, the ED<sub>50</sub> can be determined by standard therapeutic procedures.

Administration of the compounds of the present invention (hereinafter the "active compound(s)") can be effected by any method that enables delivery of the compounds to the site of action. These methods include oral routes, intraduodenal routes, parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion), topical, and rectal administration.

The amount of the active compound administered will be dependent on the subject being treated, the severity of the disease, disorder or condition, the rate of administration and the judgment of the prescribing physician. However, an effective dosage is in the range of about 0.001 to about 100 mg per kg body weight per day, preferably about 1 to about 35 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.05 to about 7 g/day, preferably about 0.2 to about 2.5 g/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active compound may be applied as a sole therapy or may involve one or more other anti-tumor substances, for example those selected from, for example, mitotic inhibitors, for example vinblastine; alkylating agents, for example cis-platin, carboplatin and cyclophosphamide; anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 239362 such as N-(5-(N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino)-2-thenoyl)-L-glutamic acid; growth factor inhibitor; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleomycin; enzymes, for example interferon; and anti-hormones, for example anti-estrogens such as Nolvadex<sup>TM</sup> (tamoxifen) or, for example anti-androgens such as Casodex (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-trifluoromethyl) propionanilide). Such conjoint treatment may be achieved by way of simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment.

The pharmaceutical composition may, for example, be in a form suitable for oral administration as a tablet, capsule, pill, powder, sustained release formulations, solution, and suspension, for parenteral injection as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository. The pharmaceutical composition may be in unit dosage forms suitable for single administration of precise dosages. The pharmaceutical composition will include a conventional pharmaceutical

81

carrier or excipient and a compound according to the invention as an active ingredient. In addition, it may include other medicinal or pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, etc.

Exemplary parenteral administration forms include solutions or suspensions of active compounds in sterile aqueous solutions, for example, aqueous propylene glycol or dextrose solutions. Such dosage forms can be suitably buffered, if desired.

Suitable pharmaceutical carriers include inert diluents or fillers, water and various organic solvents. The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like.

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion In Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as

lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula I, a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula I may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula I may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

5 Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

10 Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

15 Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amounts of an active compound are known, or will be apparent to those skilled in this art. For example, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA., 15<sup>th</sup> Edition (1975).

20 The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations.

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

30 Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula I in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

35 The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

84

The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. Alternative routes will be easily discernible to practitioners in the field. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations. In the following examples molecules with a single chiral center, unless otherwise noted, exist as a racemic mixture. Those molecules with two or more chiral centers, unless otherwise noted, exist as a racemic mixture of diastereomers. Those molecules with geometric isomers, unless otherwise noted, exist as a mixture of isomers (e.g. cis/trans). Single enantiomers/diastereomers/isomers may be obtained by methods known to those skilled in the art.

#### General

The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a disclosure and description of how the compounds, compositions, and methods claimed herein are made and evaluated, and are intended to be purely exemplary of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Unless indicated otherwise, percent is percent by weight given the component and the total weight of the composition, temperature is in °C or is at ambient or room temperature (20-25 °C) and pressure is at or near atmospheric. Commercial reagents were utilized without further purification. Conventional flash chromatography was carried out on silica gel (230-400 mesh) and executed under nitrogen or air pressure conditions. Flash chromatography was also carried out using a Combi Flash Chromatography apparatus (Teledyne Isco Tech. Corp.) on silica gel (75-150 µm) in pre-packed cartridges. Particle Beam Mass Spectra were recorded on either a Hewlett Packard 5989®, utilizing chemical ionization (ammonium), or a Fisons (or MicroMass) Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) platform which uses a 50/50 mixture of acetonitrile/water. NMR spectra were obtained using a Unity Inova Varian, 400 or 500 MHz, unless otherwise indicated. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and coupling constants (J) in hertz (Hz). All non-aqueous reactions were run under a nitrogen atmosphere for convenience and to maximize yields. Concentration *in vacuo* means that a rotary evaporator under reduced pressure was used.

Abbreviations: ethyl acetate (EtOAc), tetrahydrofuran (THF), dimethylformamide (DMF), tetrabutylammonium fluoride (TBAF), 1, 1, 1-tris(acetyloxy)-1, 1-dihydro-1, 2-benziodoxol-3-(1H)-one [Dess Martin reagent (periodinane)], methanol (MeOH), ethanol (EtOH), ethyl (Et), acetyl (Ac), methyl (Me), and butyl (Bu).

Detailed analytical and preparative HPLC chromatography methods referred to in the preparations and examples below are outlined as follows:

Analytical HPLC method 1, 2 and 3: Gilson HPLC equipped with a diode array detector and a MetaChem Polaris 5 µm C18-A 20 x 2.0mm column; peak detection reported

usually in total intensity chromatogram and 210 nm wavelength; solvent A: water with 2% acetonitrile and 0.01% formic acid, solvent B: acetonitrile with 0.05% formic acid; flow rate at 1 mL/min.

5 Method 1 gradient: 5% to 20% solvent B in 1 minute, ramp up to 100% solvent B at 2.25 minutes, stay at 100% B until 2.5 minutes, and back to 5% B at 3.75 minutes.

Method 2 gradient: 5% to 20% solvent B in 1.25 minutes, ramp up to 50% at 2.5 minutes, and up to 100% B at 3.25 minutes, stay at 100% B until 4.25 minutes, and back to 5% B at 4.5 minutes.

10 Method 3 gradient: stay at 0% solvent B until 1.0 minutes, ramp up to 20% at 2.0 minutes, up to 100% B at 3.5 minutes, back to 0% B at 3.75 minutes.

Analytical HPLC method 4: Hewlett Packard-1050 equipped with a diode array detector and a 150 x 4 mm Hewlett Packard ODS Hypersil column; peak detection reported at 254 and 300 nm wavelength; solvent A: water with ammonium acetate / acetic acid buffer (0.2 M), solvent B: acetonitrile; flow rate at 3 mL/min.

15 Method 4 gradient: 0% to 100% B in 10 minutes, hold at 100% B for 1.5 minutes.

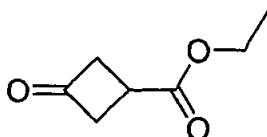
Analytical HPLC method 5: Waters 2795 HPLC equipped with a Waters 996 diode array detector, and Sedex 75 evaporative light scattering detector, Waters ZQ mass spectrometer and a Waters Symmetry C8 4.6 x 50mm column. Peak detection is usually reported in total intensity chromatogram and 210 nm wavelength; solvent A: water containing 20 0.01% trifluoroacetic acid, solvent B: acetonitrile containing 0.01% trifluoroacetic acid; flow rate at 2.0 mL/min;

Method 5 gradient: 95% A, 5% B, ramp to 5% A, 95% B in 3.5 minutes, hold at 100% B for 0.5 minutes.

25 Preparative HPLC method: Shimadzu HPLC equipped with a diode array detector and a Waters Symmetry or Extera C8 column, 19 x 50 mm or 30 x 50 mm; peak detection reported usually at 210 nm wavelength; solvent A: water with 2% acetonitrile and 0.1% formic acid, solvent B: acetonitrile with 0.1% formic acid; flow rate between 18 to 40 mL/min.

General preparative HPLC gradient methods are usually a linear 0 to 5% B to 100% B over 10 to 25 minutes. Special gradient methods with a narrower gradient window, customized 30 using methods familiar to those skilled in the art, are used for some compounds.

#### Preparation 1



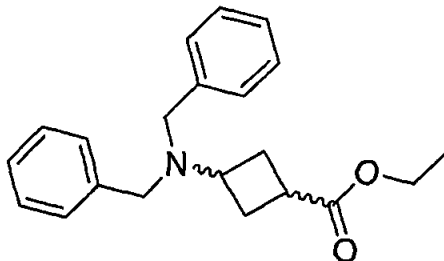
#### 1A. 3-Oxo-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

35 A solution of 3-oxo-cyclobutanecarboxylic acid (6.0 g, 52.4 mmol; *J. Org. Chem.* 1988 53, 3841-3843), triethylorthoacetate (28.8 mL, 157 mmol) and toluene (120 mL) was heated

86

at 110°C for 5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with 1.0 N HCl (120 mL). The organic phase was separated, washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (6.5 g, 80% yield) as an oil.

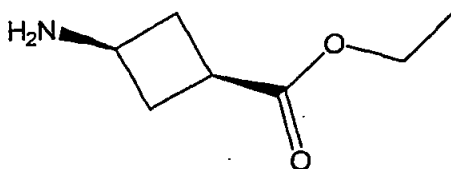
5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23 (t, 3H), 3.30 (m, 5H), 4.14 (q, 2H).



1B. 3-Dibenzylamino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

Dibenzyl amine (0.150 g, 0.77 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.300 g, 1.4 mmol) were added to a solution of 3-oxo-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (0.100 g, 0.700 mmol) and acetic acid/THF (10%, 4.4 mL), stirred at room temperature for 72 hours and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in dichloromethane, washed with water, saturated NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated *in vacuo* to give crude product. Purification by flash chromatography (silica, 1:9 – 3:7 EtOAc:hexanes) provided the title compound (0.180 g, 73% yield, 10:1 *cis:trans* ratio) as a solid.

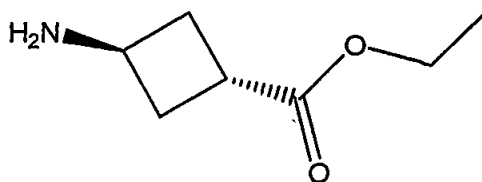
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.22 (t, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.50 (s, 4H), 4.09 (q, 2H), 7.30 (m, 10H); ESI-MS: 323 (MH<sup>+</sup>).



1C. Cis-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester, hydrochloride

Pd/C (10% by wt, 0.50 g, 0.30 mmol) was added to a solution of 3-dibenzylamino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (1.0 g, 3.09 mmol), ethanol (48.0 mL), water (3.0 mL) and acetic acid (0.20 mL, 3.09 mmol) in a Parr shaker bottle. The reaction mixture was pressurized to 45 psi with H<sub>2</sub> and agitated at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was taken up in ethanol (2.0 mL) and HCl (2 M in diethyl ether, 0.77 mL) was added. The slurry was filtered to provide a crude solid (0.30 g). The solid was recrystallized from isopropyl alcohol (4.0 mL) to provide the title compound (0.100 g, 45% yield).

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.23 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 4.12 (q, 2H); ESI-MS: 144 (MH<sup>+</sup>).

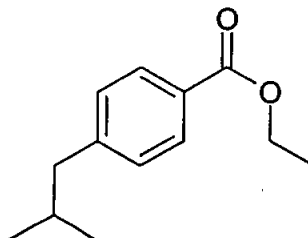


1D. *Trans*-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester, hydrochloride

3-Dibenzylamino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (mixture of *cis/trans*) was loaded on a 2 x 25 cm Chiralpak AD-H preparatory HPLC column (UV detection @ 210 nM) using a 85:15 (vol:vol) mixture of heptane:ethanol as the mobile phase at a rate of 10 mL/min. The eluent containing the faster-eluting (*R<sub>f</sub>*: 19.74 min) isomer was concentrated *in vacuo*. The residue was treated with Pd/C by procedures analogous to those described in Preparation 1C for the preparation of *cis*-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester, hydrochloride to provide the title compound.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.13 (q, *J*=0.83 Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.24 (t, *J*=0.83 Hz, 3H); ESI-MS: 144 (MH<sup>+</sup>).

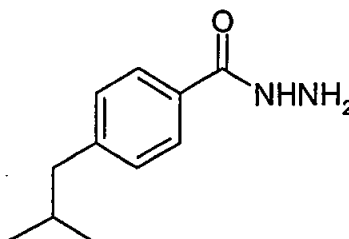
Preparation 2



2A. Ethyl 4-isobutylbenzoate

Triethylorthoacetate (15.4 mL, 84.2 mmol) was added slowly to a solution of isobutyl benzoic acid (5.0 g, 28.1 mmol) and toluene (60 mL) at room temperature. The resulting heterogeneous solution was heated to 115°C and stirred for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with 1N HCl (60 mL). The organic layer was separated, washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> (1x30 mL) and brine (1x30 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to obtain the title compound (5.59 g, 97% yield) as a clear oil.

ESI-MS: 207.3 (MH<sup>+</sup>); HPLC *R<sub>f</sub>*: 2.9 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 95%.

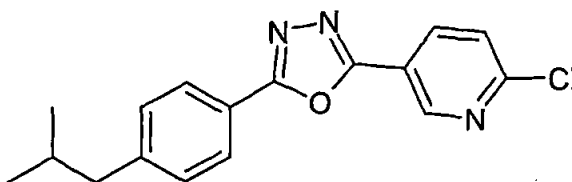


88

2B. 4-Isobutylbenzohydrazide

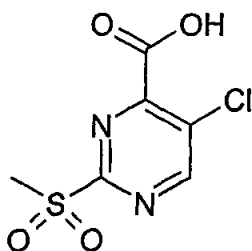
Hydrazine monohydrate (2.43 g, 48.5 mmol) was added slowly to a heterogeneous solution of ethyl 4-isobutylbenzoate (5.0 g, 24.2 mmol) and H<sub>2</sub>O and stirred at reflux for 12 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered. The yellow solid was washed with cold water (1x20 mL) and dried to provide the title compound (3.33 g, 78% yield) as a yellow solid.

ESI-MS: 177.1 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 0.8 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 95%.

2C. 2-Chloro-5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridine

*N,N*-Dimethyl(chlorosulphonyl)methaniminium chloride (1.57 g, 0.01 mol) was added to a solution of 6-chloronicotinic acid (1.58 g, 0.01 mol) and dichloromethane (20 mL) at 0°C and stirred for 10 minutes. 4-isobutylbenzohydrazide (5.29 g, 0.03 mol) was added to the reaction mixture, followed by the dropwise addition of a solution of triethylamine (12.3 mL, 0.09 mol) in dichloromethane (30 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours, quenched with water (50 mL) and extracted with dichloromethane (2x50 mL). The combined organic extracts were washed with water (50 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was recrystallized from methanol:acetone (10:1) to give the title compound (2.57g, 82% yield) as a white solid.

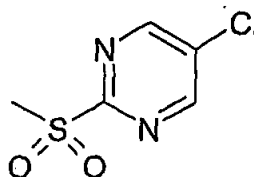
ESI-MS: 314.1 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 3.4 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.

Preparation 33A. 5-Chloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine-4-carboxylic acid

A stirred mixture of 5-chloro-2-(methylthio)pyrimidine-4-carboxylic acid (8.0 g, 39 mmol) and acetic acid (30 mL) was treated dropwise with 25% aqueous hydrogen peroxide (11.5 mL, 85 mmol) over 1 hour and stirred at room temperature for four days. The reaction mixture was filtered and the solid was washed with cold water (2x50 mL) and dried to afford the title compound (5.8 g, 63% yield) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 2.71 (s, 3H).

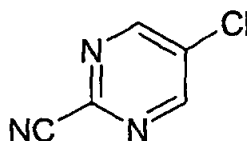
54



3B. 5-Chloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine

5-Chloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine-4-carboxylic acid (5.7 g, 24 mmol) was refluxed in anisole (8 mL) until the evolution of carbon dioxide ceased. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered. The solid was washed with light petroleum ether (1x50 mL) and dried to obtain the title compound (4.10 g, 88% yield) as a light orange solid.

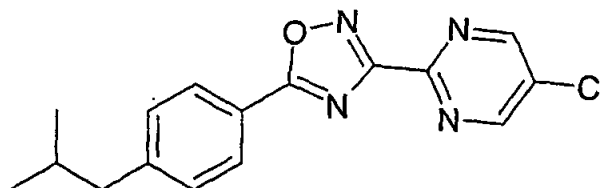
ESI-MS: 193.5 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 1.8 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.



3C. 5-Chloropyrimidine-2-carbonitrile

A solution of 5-chloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine (3.5 g, 18.1 mmol) in dimethyl sulfoxide (10 mL) was treated portion wise at 10°C over 10 minutes with sodium cyanide (0.9 g, 18.4 mmol). The reaction mixture was stirred for another 10 minutes, diluted with cold water (30 mL) and filtered. The solid was washed with cold water (1x30 mL) and dried to obtain (2.05 g, 81% yield) as a pale yellow solid.

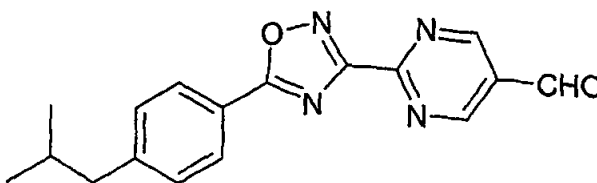
ESI-MS: 139 (MH<sup>+</sup>).



3D. 5-Chloro-2-[5-(4-isobutylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrimidine

The title compound was prepared from 5-chloropyrimidine-2-carbonitrile by procedures analogous to those described in Example 4A-4B for the preparation of 2-Chloro-5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridine.

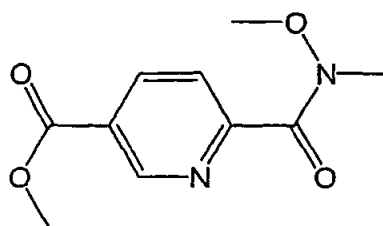
ESI-MS: 315.7 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 3.4 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.



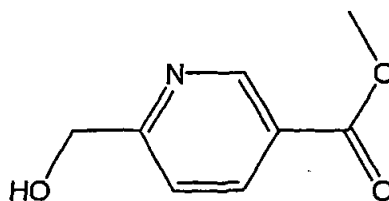
90

3E. 2-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrimidine-5-carbaldehyde

- n-Butyllithium ( 4.77 mL, 7.16 mmol) was added to a solution of 5-chloro-2-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrimidine (1.5 g, 4.77 mmol) and THF (50 mL) at -78°C and stirred for 7 hours DMF (3 mL) was added to the reaction mixture, warmed to 0°C and stirred for 2 hours. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride (15 mL) and stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25 mL) and the organic layer was separated and washed with water (3x25 mL) and brine (1x25 mL) and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (1.13 g, 76% yield) as an orange solid.
- ESI-MS: 309.5 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 3.0 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 87%.

Preparation 44A. 6-(Methoxy-methyl-carbamoyl)-nicotinic acid methyl ester

- A solution of pyridine-2,5-dicarboxylic acid-5-methyl ester (1.0 g, 5.52 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazole (0.984 g, 6.07 mmol), 1,2-dichloroethane (30.0 mL) and DMF (8.0 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. To the reaction mixture was added N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.535 g, 5.52 mmol) and triethylamine (1.15 mL, 8.28 mmol) and stirred at room temperature for 12 hours. The reaction was diluted with dichloromethane (20.0 mL) and washed with water, 0.5N HCl and saturated NaHCO<sub>3</sub>, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (1.0 g, 81% yield).
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.82 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 8.17 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.15 (s, 1H).

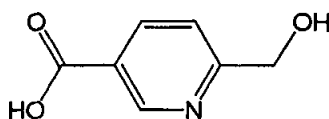
4B. 6-Hydroxymethyl-nicotinic acid methyl ester

- Diisobutylaluminum hydride (1.5 M solution in toluene, 9.82 mL) was added dropwise to a solution of 6-(methoxy-methyl-carbamoyl)-nicotinic acid methyl ester (1.1 g, 4.91 mmol) in THF (50 mL) at -78°C over 10 minutes. The reaction mixture was stirred for 2 hours at -78°C, quenched with 5% HCl/ethanol and warmed to room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was taken up in saturated K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

41

and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were washed with brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. MeOH (15.0 mL) was added to the crude reaction mixture and cooled to 0°C. Sodium borohydride (0.280 g, 7.20 mmol) was added in two portions to the reaction mixture and stirred at 0°C for 30 minutes. Additional sodium borohydride (0.136 g, 3.6 mmol) was added to the reaction mixture, warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (75.0 mL), washed with water and saturated  $\text{NaHCO}_3$ , dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and evaporated to yield 6-hydroxymethyl-nicotinic acid methyl ester (0.400 g, 49% yield) as a solid.

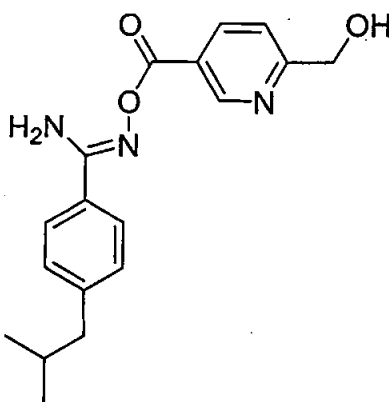
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.34 (d, 1H), 8.29 (d, 2H), 9.14 (s, 1H).



4C. 6-Hydroxymethyl-nicotinic acid

A solution of 6-hydroxymethyl-nicotinic acid methyl ester (0.400 g, 2.38 mmol) in 1.0 N NaOH (25.0 mL) and methanol (10.0 mL) was heated at 80°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and the pH was adjusted to 7.0 with 1.0 N HCl. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting salt was slurried in DMF and filtered to provide the title compound.

ESI-MS: 154 ( $\text{MH}^+$ ).

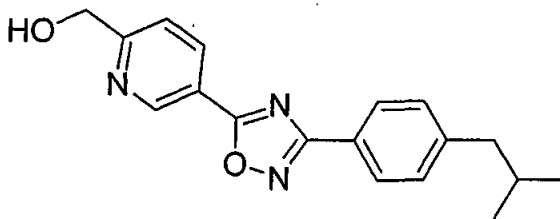


4D. O-(6-Hydroxymethyl-nicotinyl)-N-Hydroxy-4-isobutyl-benzamidine

1,1'-Carbonyldiimidazole (0.385 g, 2.38 mmol) and triethylamine (0.660 mL, 8.94 mmol) was added to a solution of 6-hydroxymethyl-nicotinic acid (0.365 g, 2.38 mmol) and DMF (25.0 mL) and stirred at room temperature for 30 minutes. N-Hydroxy-4-isobutyl-benzamidine (0.457 g, 2.38 mmol) was added to the reaction mixture and stirring continued at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (125.0

mL), washed with water, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound (0.052 g, 6.7% yield) as a solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.38 (d, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.91 (s, 1H).



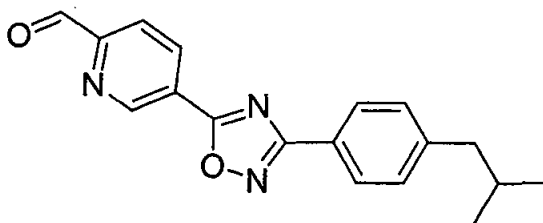
5

4E. {5-[3-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-pyridin-2-yl}-methanol

Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 3.5 mL) was added to a solution of O-(6-hydroxymethyl-nicotinyl)-N-Hydroxy-4-isobutyl-benzamidinium (0.778 g, 2.38 mmol) and THF (10.0 mL) and stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was diluted with water (50.0 mL) and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (silica, 1:9 – 1:1 EtOAc:hexanes) provided the title compound (0.05 g, 6.7% yield) as a solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (d, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.54 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.51 (d, 1H), 9.38 (s, 1H); ESI-MS: 310 ( $\text{MH}^+$ ).

15



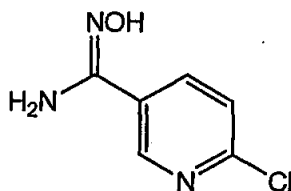
4F. 5-[3-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-pyridine-2-carbaldehyde

A solution of {5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyridin-2-yl}-methanol (0.050 g, 0.161 mmol), Dess Martin reagent (0.3 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.56 mL, 0.169 mmol) and dichloromethane (0.5 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. Additional Dess Martin reagent (0.3 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.28 mL, 0.084 mmol) was added and continued stirring for 30 minutes. The reaction mixture was quenched with 1N NaOH (2.0 mL) and diethyl ether (2.0 mL) and stirred vigorously for 30 minutes. The organic phase was separated, washed with 1.0 N NaOH and brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound (0.060 g) as a crude white solid.

25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (d, 6H), 1.92 (m, 1H), 2.54 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.59 (s, 1H) 10.2 (s, 1H); ESI-MS: 308 ( $\text{MH}^+$ ).

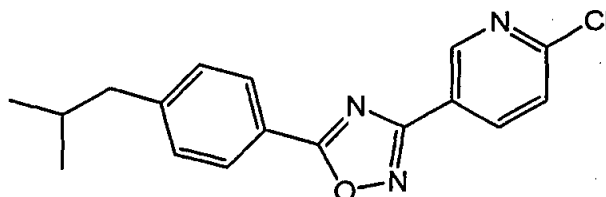
Preparation 5



5A. 6-Chloro-N'-hydroxypyridine-3-carboximidamide

Triethylamine (68 mL, 498 mmol) was added to a solution of 6-chloronicotinonitrile (30.0 g, 217 mmol), hydroxylamine hydrochloride (33.0 g, 476 mmol) and ethanol (325 mL) and stirred for 12 hours at 75°C. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (400 mL) and the partially concentrated *in vacuo*. The resulting slurry was filtered and dried to provide the title compound as a crude white solid (37.5 g).

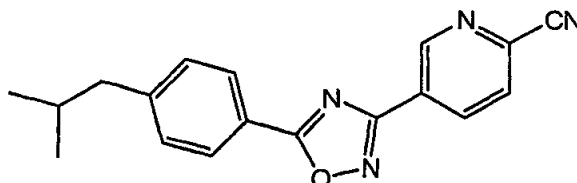
HPLC R<sub>t</sub>: 2.46 minutes (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.



5B. 2-Chloro-5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridine

A solution of 4-isobutylbenzoic acid (19.5 g, 110 mmol), PyBOP (57.6 g, 111 mmol), diisopropylethyl amine (19 mL, 111 mmol) and dichloromethane (1.0 L) was stirred at room temperature for 15 minutes and 6-chloro-N'-hydroxypyridine-3-carboximidamide (19.0 g, 111 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours and filtered. The white solid (35.0 g) was treated with TBAF (1M in THF, 159 mL, 158 mmol) and stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, taken up in H<sub>2</sub>O (1.0 L) and filtered to provide the title compound (29.6 g, 87% yield) as a white solid.

ESI-MS: 314.2 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>t</sub>: 3.6 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.



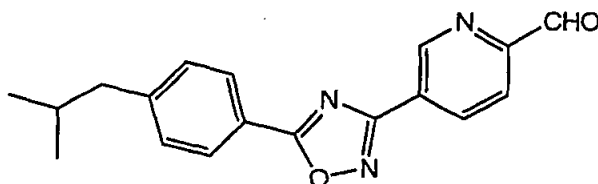
5C. 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridine-2-carbonitrile

A solution of 2-chloro-5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridine (5.0 g, 16.0 mmol), zinc cyanide (1.13 g, 9.58 mmol), tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) (0.74 g, 0.64 mmol) and DMF (16 mL) was stirred at 80°C for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL), and extracted with EtOAc (3 x 100

gh

mL). The combined organic extracts were washed with H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) and brine (2 x 100 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (silica, 2:8 EtOAc:hexanes) provided the title compound (2.87 g, 59% yield) as a solid.

ESI-MS: 305.2 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 3.2 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.

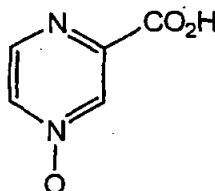


5D. 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridine-2-carbaldehyde

Diisobutylaluminum hydride (1.5 M solution in toluene, 6.36 mL) was added dropwise to a cold (−78°C) solution of 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridine-2-carbonitrile (2.87 g, 9.44 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) and stirred for 3 hours at −78°C, with additional diisobutylaluminum hydride (1.5 M solution in toluene, 2 x 1.57 mL) added at 0.5 hours and 1 hour. The reaction mixture was quenched at −78°C with 1N HCl (20 mL), warmed to room temperature and stirred for 1.5 hours. The organic layer was separated and the aqueous phase was basified with solid NaHCO<sub>3</sub> (pH=12), filtered and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (2.79 g, 95% yield) as an orange solid.

ESI-MS: 308.2 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 9.34 minutes (HPLC method 4); HPLC purity: 95%.

Preparation 6

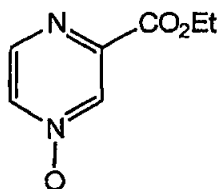


6A. 4-Oxy-pyrazine-2-carboxylic acid

Water (35 mL) was added to a solution of hydrogen peroxide (30% wt. in H<sub>2</sub>O, 9.14 mL, 80.6 mmol) and NaW<sub>2</sub>Ox2 H<sub>2</sub>O (0.67 g, 2.0 mmol) and the reaction mixture was adjusted to a pH = 2 with sulfuric acid (diluted with 15 mL H<sub>2</sub>O). Pyrazine-2-carboxylic acid (10.0 g, 80.6 mmol) was added to the reaction mixture, stirred for 2 hours at 80°C and 12 hours at room temperature. The reaction slurry was filtered, washed with cold H<sub>2</sub>O (35 mL) and dried to give the title compound (8.3 g, 75%) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>4</sub>) δ 14.0 (br. s, 1H), 8.61-8.59 (m, 2H), 8.48 (dd, J=4.0, 1.9 Hz, 1H).

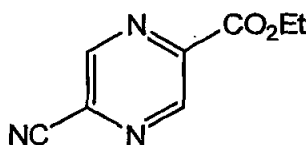
ps



6B. 4-Oxy-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester

HCl gas was bubbled through a solution of 4-oxy-pyrazine-2-carboxylic acid (20.0 g, 143 mmol) and EtOH (300 mL) for 30 minutes and stirred at 80°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, stirred for 2 hours and filtered to give the title compound (15.0 g, 63%) as a brown solid.

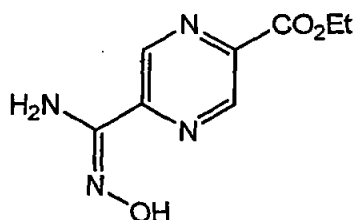
HPLC  $R_f$ : 2.45 minutes (HPLC method 4); HPLC purity: 98%.



6C. 5-Cyano-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of 4-oxy-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester (1.0 g, 5.95 mmol), triethylamine (4.06 mL, 29.8 mmol) and acetonitrile (40 mL) was stirred for 5 minutes and diethyl cyanophosphonate (3.15 mL, 20.8 mmol) was slowly added. The reaction mixture was stirred at 80°C for 18 hours in a sealed tube, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was re-dissolved in EtOH (10 mL), stirred for 3 hours and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (silica, 1:9 EtOAc:hexanes) provided the title compound (0.65 g, 63%) as a yellow solid.

HPLC  $R_f$ : 1.0 minute (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.

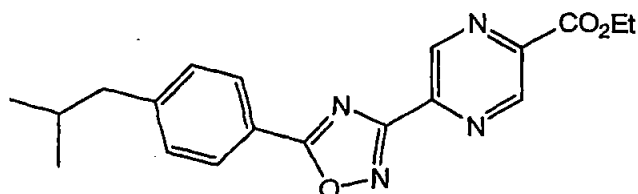


6D. Ethyl 5-[amino(hydroxyimino)methyl]pyrazine-2-carboxylate

Triethylamine (7.08 mL, 51.9 mmol) was added to a solution of 5-cyano-pyrazine-2-carboxylic acid ethyl ester (4.0 g, 22.6 mmol), hydroxylamine hydrochloride (3.45 g, 49.7 mmol) and EtOH (32 mL) and stirred at 80°C for 12 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated *in vacuo* and dissolved in H<sub>2</sub>O (30 mL). The aqueous solution was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3x30 mL) and the combined organic extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound (2.95 g, 62%) as a yellow solid.

fb

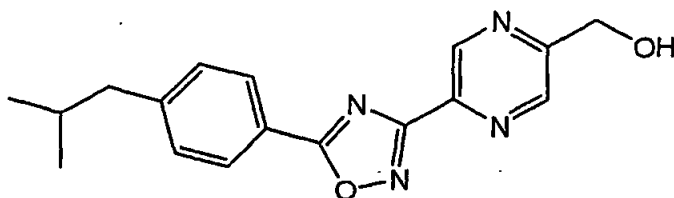
ESI-MS: 211.3 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 3.28 minutes (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.



6E. Ethyl 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyrazine-2-carboxylate

5 A mixture of 4-isobutylbenzoic acid (0.28 g, 1.59 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.042 g, 0.31 mmol), N-[(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yloxy)(dimethylamino)methylene]-N-methylmethanaminium tetrafluoroborate (0.51 g, 1.59 mmol), diisopropylethylamine (1.4 mL, 7.86 mmol) and dioxane (4 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. Ethyl 5-[amino(hydroxyimino)methyl]pyrazine-2-carboxylate (0.33 g, 1.57 mmol) was added to the  
10 reaction mixture, stirred for 1.5 hours at room temperature and 6 hours at 100°C. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL) and filtered. The precipitate was dissolved in EtOAc (10 mL), washed with 1N NaOH (3x10 mL) and brine (2x10 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound (0.15 g, 27%) as a white solid.

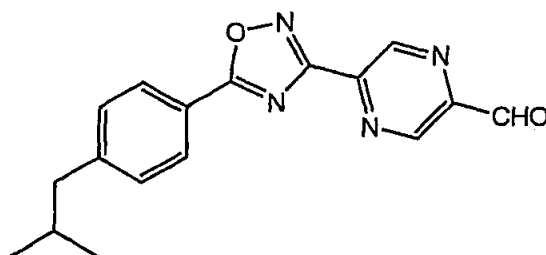
15 ESI-MS: 353.2 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 8.76 minutes (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.



6F. {5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyrazin-2-yl}methanol

20 Diisobutylaluminum hydride (1.5 M solution in toluene, 2.12 mL) was added dropwise to a cold (-78°C) solution of ethyl 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyrazine-2-carboxylate (0.51 g, 1.45 mmol) in toluene (10 mL) and stirred for 0.5 hours at -78°C. The reaction mixture was warmed to 0°C, quenched with 1N HCl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (0.50 g) as a crude orange oil.

25 ESI-MS: 311.4 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 2.7 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.

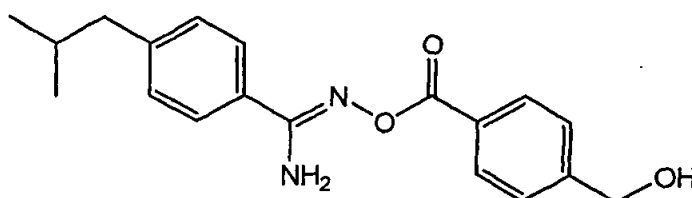


**6G. 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyrazine-2-carbaldehyde**

The title compound was prepared from 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyrazine-2-carbaldehyde by procedures analogous to those described in Preparation 4F for the preparation of 5-[3-(4-isobutylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-pyridine-2-carbaldehyde.

ESI-MS: 310.3 ( $MH^+$ ); HPLC  $R_f$ : 2.8 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.

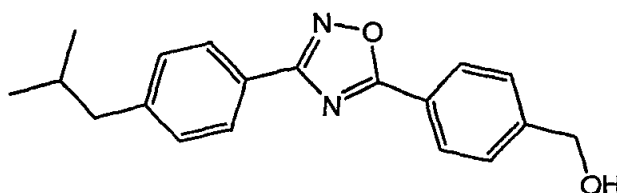
**Preparation 7**



**7A: N'-[4-(Hydroxymethyl)benzoyl]oxy-4-isobutylbenzenecarboximidamide**

10 1,1'-Carbonyldiimidazole (2.37 g, 14.6 mmol) was added to a solution of 4-hydroxymethylbenzoic acid (2.00 g, 13.1 mmol) and DMF (50 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. N'-Hydroxy-4-isobutylbenzamidinium (2.54 g, 13.2 mmol) was added and stirred for 16 hours. The reaction mixture was diluted with water, causing a white solid to precipitate, filtered, washed with water, and dried to give the title compound (3.08 g, 72% yield) as a crude white solid.

ESI-MS: 327 ( $MH^+$ ); HPLC  $R_f$ : 2.8 min. (HPLC method 5).

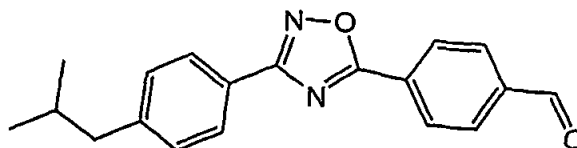


**7B: 4-[3-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenylmethanol**

20 Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M solution in THF, 10 mL) was added to a solution of N'-[4-(hydroxymethyl)benzoyl]oxy-4-isobutylbenzenecarboximidamide (3.07 g, 9.42 mmol) and THF (50 mL) and stirred at room temperature for 20 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (1.33 g, 46% yield) as a crude solid.

98

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (m, 6H), 1.89 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.61 (m, 2H), 8.06 (d, 2H), 8.20 (d, 2H).

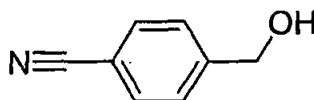


**7C: 4-[3-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzaldehyde**

- 5 A solution of {4-[3-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}methanol (1.30 g, 4.21 mmol) and dichloromethane (20 mL) was added to a solution of Dess-Martin periodinane (2.25 g, 5.30 mmol) and dichloromethane (20 mL) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with 1 N NaOH (2x) and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound
- 10 (0.333 g, 26% yield) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (d, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 8.06 (m, 4 H), 8.39 (d, 2H).

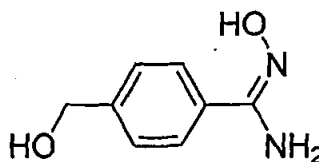
**Preparation 8**



15 **8A. 4-Hydroxymethyl-benzonitrile**

- Boron trifluoride diethyl etherate (0.85 mL, 6.8 mmol) was added to a solution of 4-cyanobenzoic acid (1.0 g, 6.8 mmol) and THF (10 mL). At room temperature, borane-tetrahydrofuran complex (1.0 M, 13.6 mL) was added to the reaction mixture drop-wise with no observed exotherm. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and
- 20 concentrated *in vacuo*. The resulting residue was taken up in ethyl acetate (50 mL), washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (0.900 g, 95% yield) as a solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.65 (s, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.53 (d, 2H).



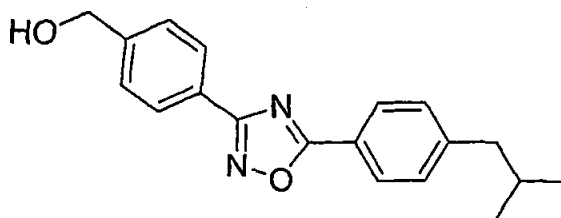
25 **8B. N-Hydroxy-4-hydroxymethyl-benzamidine**

Hydroxylamine hydrochloride (5.17 g, 75.0 mmol) and sodium bicarbonate (12.6 g, 150 mmol) were added to a solution of 4-hydroxymethyl-benzonitrile (5.0 g, 37.5 mmol) and methanol (65.0 mL). The reaction was heated to reflux for 12 hours. The reaction mixture

gM

was cooled to room temperature and the resulting slurry was filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give of the title compound (6.0 g, 48% yield) as an oily solid.

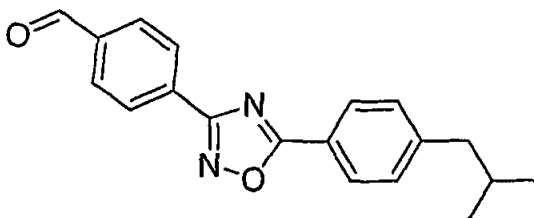
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.60 (s, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.59 (d, 2H).



5      8C. {4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-phenyl}-methanol

A solution of 4-isobutyl-benzoic acid (451 mg, 2.53 mmol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (491 mg, 3.03 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. *N*-hydroxy-4-hydroxymethyl-benzamidine (420 mg, 2.53 mmol) was added to the reaction mixture, stirred at room temperature for 18 hours and diluted with ethyl acetate. The reaction mixture was washed with aqueous sodium hydroxide (0.25 N), water and brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was treated with a solution of tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 2.78 mL) and THF (6 mL) and stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was quenched with brine and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (silica, 1:9 to 2:3 EtOAc:hexanes) provided the title compound (193 mg, 29% yield) as a solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (d, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.14 (d, 2H); ESI-MS: 309 ( $\text{MH}^+$ ).



20      8D. 4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzaldehyde

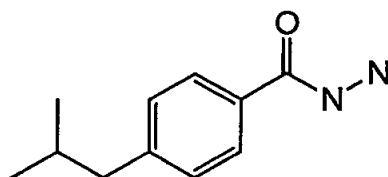
A solution of methylene chloride (10.4 mL) was cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . To this was added dimethyl sulfoxide (416  $\mu\text{L}$ ) and oxalyl chloride (340  $\mu\text{L}$ ) and the solution was stirred for 5 minutes. {4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-phenyl}-methanol (574 mg, 1.86 mmol) and diisopropyl ethyl amine (2.7 mL) were added to the reaction mixture and stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 30 minutes. The reaction mixture was warmed to room temperature, concentrated *in vacuo* and diluted with ethyl acetate. The mixture was washed with 1N HCl, saturated aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic layer was dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo* to provide a crude residue. This residue was slurried in hexanes (10

(100)

mL) and heated to reflux. The solution was allowed to cool to ambient temperature and the resulting slurry was stirred for 1 hour and filtered. The solid was washed with minimal cold hexanes and dried *in vacuo* to give the title compound (183 mg, 32% yield) as a solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (d, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.56 (d, 2H), 7.32 (d, 2H),  
5 8.00 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 10.1 (s, 1H); ESI-MS: 307.4 (MH<sup>+</sup>).

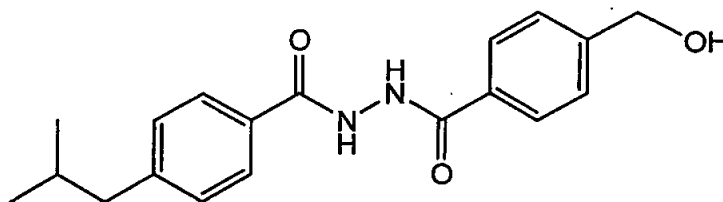
#### Preparation 9



##### 9A: 4-Isobutylbenzohydrazide

A solution isobutybenzoic acid (2.00 g, 11.2 mmol) in DMF (10 ml) was treated with  
10 HBTU (4.25 g, 11.2 mmol), diisopropylethylamine (7.24 g, 56.0 mmol), then hydrazine (1.80 g, 56.0 mmol) and stirred at room temperature for 12 hours. The reaction was diluted with ethyl acetate (150 mL), washed with 5% NaHCO<sub>3</sub> (aq.) and brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (2.10 g, 91%) as a white solid.

ESI-MS: 193 (MH<sup>+</sup>).



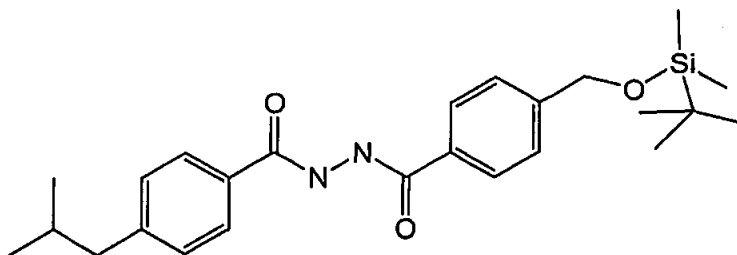
15

##### 9B: 4-(Hydroxymethyl)-N'-(4-isobutylbenzoyl)benzohydrazide

4-Isobutylbenzohydrazide (2.10 g, 10.9 mmol) was added to a stirred solution of 4-hydroxymethylbenzoic acid (1.66 g, 11.2mmol), HBTU (4.25 g, 11.2 mmol), diisopropylethylamine (1.45 g, 11.2 mmol) and DMF (50 mL) and stirred at room temperature  
20 for 12 hours. The reaction was diluted with ethyl acetate (200 mL), washed with 5% NaHCO<sub>3</sub> (aq.) and brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to give a white solid. The solid was triturated with ethyl acetate and filtered to give the title compound (2.01 g, 56% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.78 (d, 6H), 1.77 (m, 1H), 2.42 (d, 2H), 4.58 (s, 2H),  
25 7.13 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.76 (d, 2H); ESI-MS: 327 (MH<sup>+</sup>).

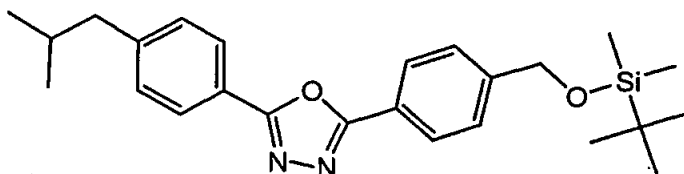
101



9C: 4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-benzoic acid N'-(4-isobutyl-benzoyl)-hydrazide

t-Butyldimethylsilyl chloride (0.220 g, 1.33 mmol) was added to a stirred solution of 4-(hydroxymethyl)-N'-(4-isobutylbenzoyl)benzohydrazide (0.326 g, 1.16 mmol) and imidazole (0.090 g, 1.33 mmol) and DMF (5 mL) and stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and concentrated *in vacuo* to yield a white solid. The solid was triturated with ethyl acetate to give the title compound (0.50 g, 97% yield) as a white solid.

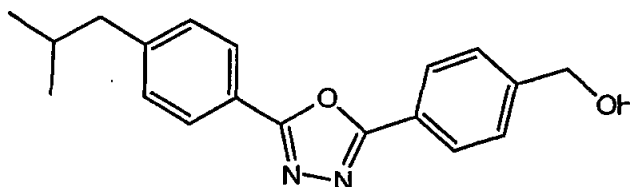
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.10 (s, 6H), 0.78 (d, 6H), 0.95 (s, 9 H), 1.77 (m, 1H), 2.51 (d, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.87 (d, 2H); ESI-MS: 441 (MH<sup>+</sup>).



9D: 2-[4-((tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl]phenyl]-5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-

oxadiazole

4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-benzoic acid N'-(4-isobutyl-benzoyl)-hydrazide (0.513 g, 1.16 mmol) was added to a solution of (methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide (1.39 g, 5.82 mmol), DMF (2 mL) and THF (23 mL) and stirred at 110°C for 16 hours in a sealed vial. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (100 mL), washed with water (3x), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (0.50 g, 100% yield) as a crude white solid.



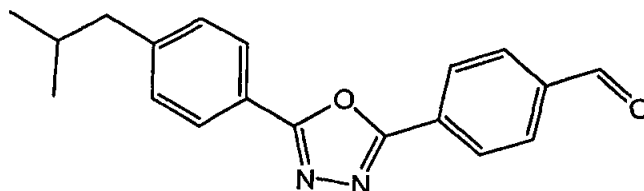
9E: {4-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}methanol

Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 2.0 mL) was added to a solution of 2-[4-(((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)phenyl]-5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazole (0.50 g,

102

1.18 mmol) and THF (10 mL) and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with water and brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (0.322 g, 88% yield) as a white solid.

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (d, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.60 (d, 2H), 4.85 (d, 2H), 7.35 (2, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.17 (d, 2H).

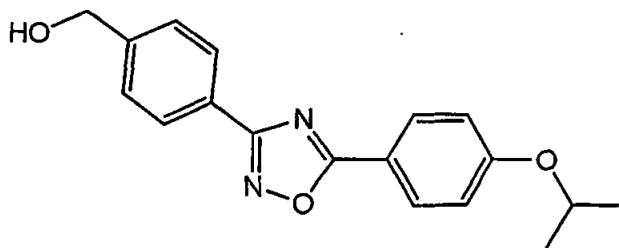


9F: 4-[5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzaldehyde

Dess-Martin periodinane (0.576 g, 21.4 mmol) was added to a solution of {4-[5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}methanol (0.322 g, 1.04 mmol) and dichloromethane (10 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was quenched with 1M NaOH (10 mL), stirred for 15 minutes then additional 1N NaOH (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  
15 filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (0.322 g, 88% yield) as a white solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (d, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.56 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 8.06 (m, 4 H), 8.32 (d, 2H), 10.1 (s, 1H).

Preparation 10



20

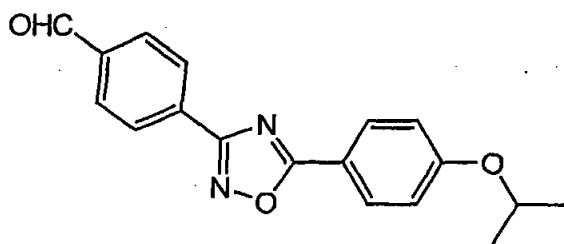
10A: 4-[5-(4-isopropoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-phenylmethanol

A solution of 4-iso-propoxybenzoic acid (2.0 g, 11.1 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.13 g, 11 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (1.50 g, 11.1 mmol) and DMF (14 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. N-hydroxyl-4-(hydroxymethyl)benzamidide (1.84 g, 11.1 mmol)  
25 was added to the reaction mixture and stirred at 140°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with water (20 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL). The combined organic layers were washed with 1N HCl and

(03)

sat.  $\text{NaHCO}_3$ , dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (2.0 g, 58% yield) as a pale yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.35 (d, 6H), 4.67 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 8.10 (m, 4H); ESI-MS: 310 ( $\text{MH}^+$ ).



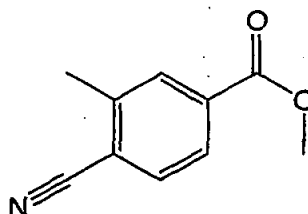
5

**10B. 4-[5-(4-isopropoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzaldehyde**

The title compound was prepared from 4-[5-(4-isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-phenylmethanol by procedures analogous to those described in Preparation 4F for the preparation of 5-[3-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-pyridine-2-carbaldehyde.

10

**Preparation 11**

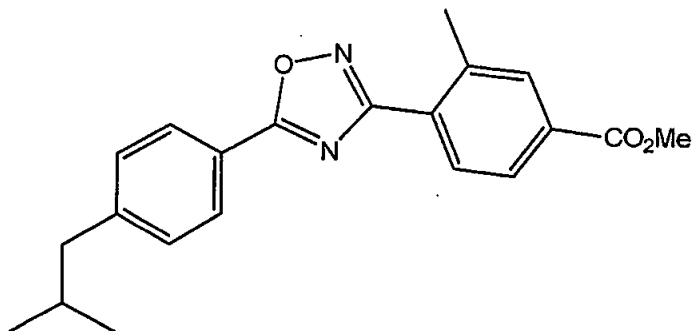


**11A: 4-Cyano-3-methyl-benzoic acid methyl ester**

Zinc cyanide (6.2 g, 52 mmol) and tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) (4 g, 3 mmol) was added to a solution of 4-bromo-3-methyl-benzoic acid methyl ester (20 g, 87 mmol) and DMF (100 mL) and stirred for 4 hours at 120°C. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (700 mL), washed with water and brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (silica, 1:3 EtOAc:hexanes) provided the title compound (12.3 g, 39.8% yield) as a solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.97 (d, 1H).

20

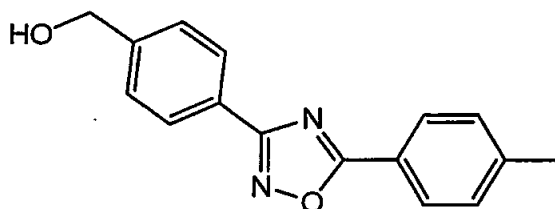


11B: 4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-methyl-benzoic acid methyl ester

The title compound was prepared from 4-cyano-3-methyl-benzoic acid methyl ester and 4-isobutyl-benzoic acid by procedures analogous to those described in Preparations 8B and 10A for the preparation of *N*-hydroxy-4-hydroxymethyl-benzamidine and 4-[5-(4-isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-phenylmethanol, respectively.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (d, 6H), 1.93 (m, 1H), 2.57 (d, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.97 (t, 2H), 8.14 (m, 3H).

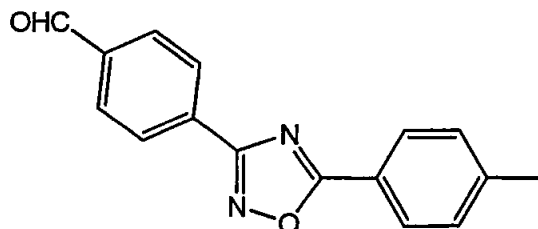
#### Preparation 12



12A. {4-[5-(4-Methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}methanol

The title compound was prepared from 4-methylbenzoic acid by procedures analogous to those described in Preparations (8A–8C) for the preparation of {4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-phenyl}-methanol.

ESI-MS: 267.3 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 2.71 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: >90%.



12B. 4-[5-(4-Methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzaldehyde

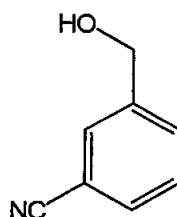
Florisil (250 mg) and PCC (121.5 mg, 0.564 mmol) was added to a solution of {4-[5-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}methanol (75.1 mg, 0.282 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

103

(1.5 mL) and stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and filtered through a pad of silica gel. The pad was eluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and 1:1 ethyl acetate:hexanes and the combined eluents were concentrated *in vacuo* to provide the title compound as a crude residue.

5 ESI-MS: 265.1 ( $\text{MH}^+$ ); HPLC  $R_f$ : 3.11 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: >90%.

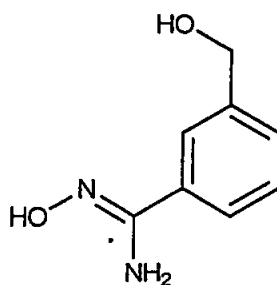
### Preparation 13



#### 13A. 3-(hydroxymethyl)benzonitrile

10 3-Cyanobenzoic acid (5 g, 34.0 mmol) was dissolved in THF (50 mL) at ambient temperature. To this solution was added borane/THF complex (1M in THF, 68 mL, 68.0 mmol) in three portions and borane trifluoride/diethyl etherate complex (4.3 mL, 34.0 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours, quenched with methanol and stirred for 10 minutes. The solution was diluted with ethyl acetate and washed with  
15 saturated  $\text{NaHCO}_3$  (3x). The organic layer was separated, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound (2.19 g, 48% yield) as a solid.

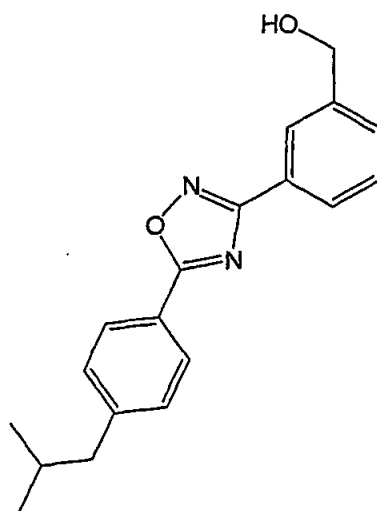
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.33 (s, 2H).



#### 20 13B. N'-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)benzenecarboximidamide

Hydroxyl amine hydrochloride (2.29 g, 32.9 mmol) and sodium bicarbonate (5.52 g, 65.8 mmol) were added to 3-(hydroxymethyl)benzonitrile (2.19 g, 16.4 mmol) and methanol (30 mL) and stirred at reflux for 18 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound  
25 (2.88 g, 100% yield) as a solid.

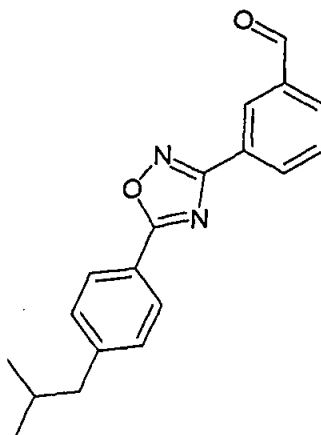
ESI-MS: 167.1 ( $\text{MH}^+$ )



13C. {3-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}methanol

Carbonyl diimidazole (421 mg, 2.60 mmol) was added to a solution of 4-isobutyl benzoic acid (386 mg, 2.17 mmol) and DMF (10 mL) and stirred for 2 hours at room temperature. N'-hydroxy-3-(hydroxymethyl)benzenecarboximidamide (360 mg, 2.17 mmol) was added to the reaction mixture and stirred for 18 hours at ambient temperature. The reaction was diluted with water and extracted with ethyl acetate (2x) and the combined organic extracts were washed with 0.25 N sodium hydroxide, water and brine. The organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to give a crude residue. The crude residue was dissolved in THF (6 mL) and treated with tetrabutyl ammonium fluoride (1M in THF, 2.4 mL, 2.38 mmol). The solution was stirred at ambient temperature for 18 hours, diluted with brine and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (silica, 1:9 to 2:3 EtOAc:hexanes) provided the title compound (193 mg, 29% yield) as a solid.

ESI-MS: 309.2 (MH<sup>+</sup>)

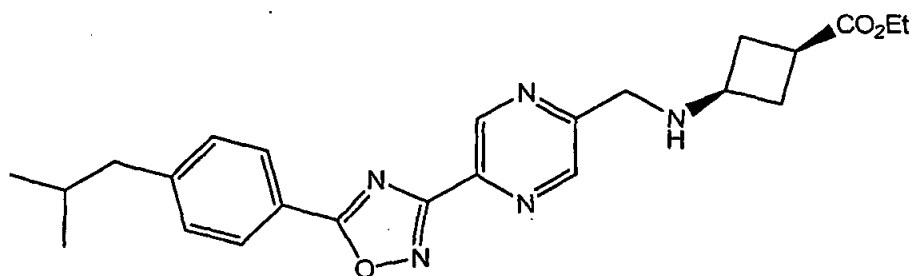


13D. 3-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzaldehyde

Florisil (400 mg) and pyridinium chlorochromate (195 mg, 0.903 mmol) were added to a solution of {3-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}methanol (139 mg, 0.451 mmol) and methylene chloride (2.5 mL) and stirred at ambient temperature for 3 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of silica gel. The pad was rinsed with methylene chloride (2x) and 1:1 ethyl acetate:hexanes (2x). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the desired compound as a crude residue.

ESI-MS: 307.2 (MH<sup>+</sup>)

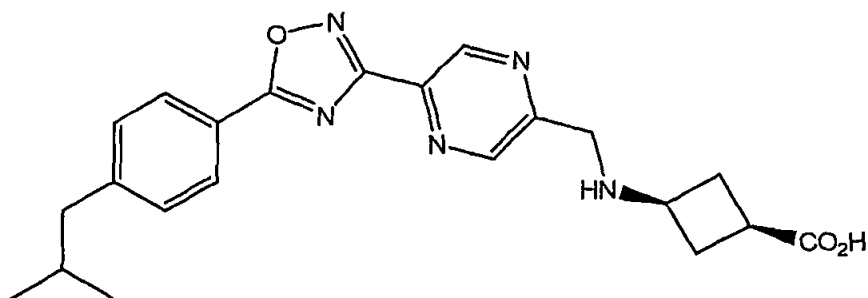
Example 1



1A. 3-({5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl}-amino)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

A solution of 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyrazine-2-carbaldehyde (0.100 g, 0.32 mmol), cis-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (0.056 g, 0.388 mmol), sodium triacetoxyborohydride (0.082 g, 0.388 mmol) and dichloroethane (5.0 mL) was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was quenched with 1N NaOH (10 mL) and the organic layer was isolated, washed with H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) and brine (10 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a crude solid.

108

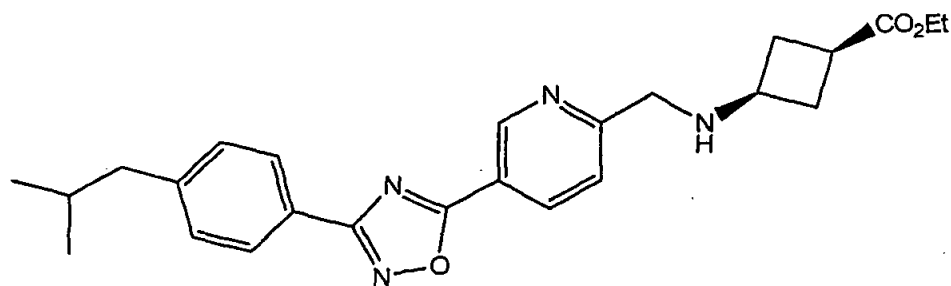


1B. 3-((5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl)-amino)-cis-cyclobutanecarboxylic acid

A solution of 3-((5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl)-amino)-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester, 2.0 N NaOH (1.0 mL) and ethanol (3.0 mL) was heated in a sealed vial in a microwave to 150°C for 10 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (0.047 g, 36% yield over 2 steps) as a white solid.

ESI-MS: 408.5 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 2.2 minutes. (HPLC method 3); HPLC purity: 95%.

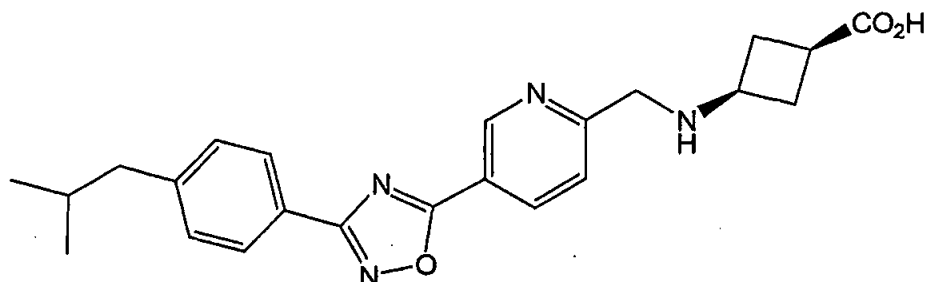
#### Example 2



2A. 3-((5-[3-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-5-yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-cis-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

A solution of 5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyridine-2-carbaldehyde (0.059 g, 0.192 mmol), cis-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (0.034 g, 0.192 mmol) and acetic acid/THF (10%, 3.2 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. Sodium triacetoxyborohydride (0.081 g, 0.384 mmol) was added to the reaction mixture, stirred at room temperature for 12 hours, quenched with methanol and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was taken up in dichloromethane, washed with water, saturated NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo* to provide the title compound (0.075 g, 90% yield) as a solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91 (d, 6H), 1.29 (t, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.53 (d, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.44 (d, 2H), 9.35 (s, 1H); ESI-MS: 435 (MH<sup>+</sup>).

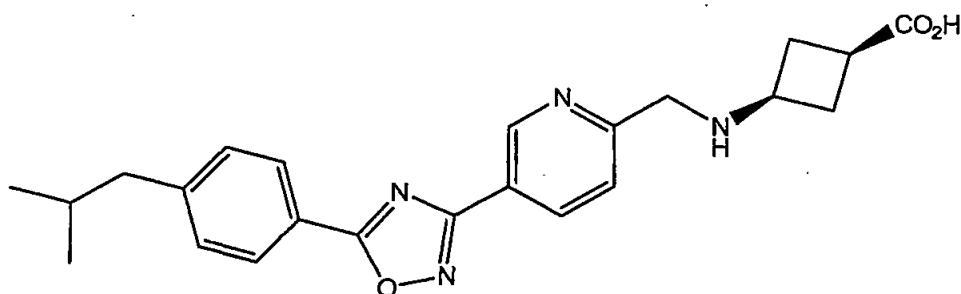


2B. 3-((5-[3-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-5-yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-cis-cyclobutanecarboxylic acid, hydrochloride salt

A solution of 3-((5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-cis-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (0.075 g, 0.172 mmol), 1.0 N NaOH (0.864 mL) and ethanol (0.216 mL) was heated in a sealed vial in a microwave to 100°C for 5 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, neutralized to pH of 7.0 with 1.0 N HCl and extracted with ethyl acetate. HCl (2.0 M in diethyl ether, 0.10 mL) was added to the combined organic extracts and the mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound (0.046 g, 66% yield) as a solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>4</sub>) δ 0.85 (d, 6H), 1.93 (m, 1H), 2.46 (m, 4H), 2.49 (d, 2H), 3.33 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.81 (d, 1h), 8.00 (d, 2H), 8.62 (d, 2H), 9.33 (s, 1H), 9.74 (br.s, 1H); ESI-MS: 407 (MH<sup>+</sup>).

Example 3

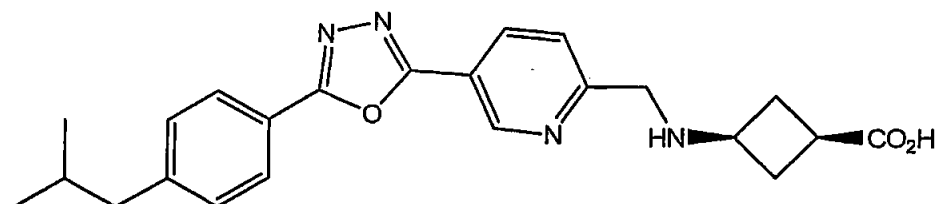


3A. 3-((5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-cis-cyclobutanecarboxylic acid

The title compound was prepared from 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridine-2-carbaldehyde by procedures analogous to those described in Examples (1A-1B) for the preparation of 3-((5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl)-amino)-cyclobutanecarboxylic acid.

ESI-MS: 407.3 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 2.3 min. (HPLC method 1); HPLC purity: 94%.

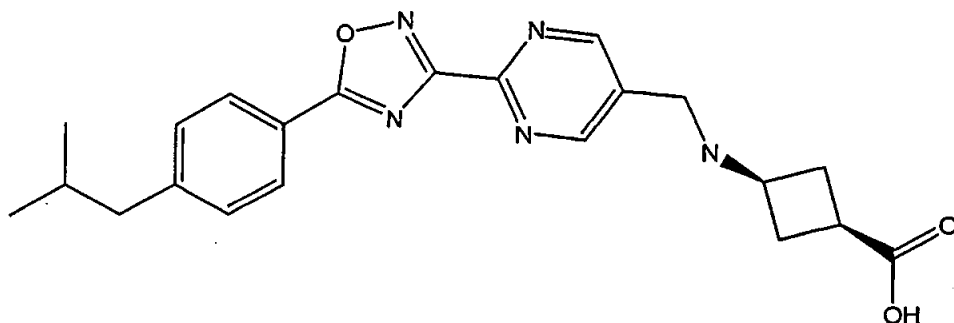
110

**Example 4**

4A. 3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-pyridin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid

5 The title compound was prepared from 2-chloro-5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridine by procedures analogous to those described in Preparations (5C-5D) and Examples (1A-1B) for the preparation of 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridine-2-carbaldehyde and 3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl}-amino)-cyclobutanecarboxylic acid, respectively.

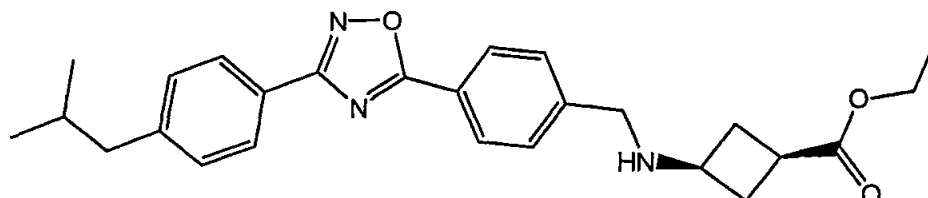
10 ESI-MS: 407.3 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 2.1 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 92%.

**Example 5**

5A. 3-({2-[5-(4-isobutyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-pyrimidin-5-ylmethyl}-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid

15 The title compound was prepared from 2-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrimidine-5-carbaldehyde by procedures analogous to those described in Examples (1A-1B) for the preparation of 3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl}-amino)-cyclobutanecarboxylic acid.

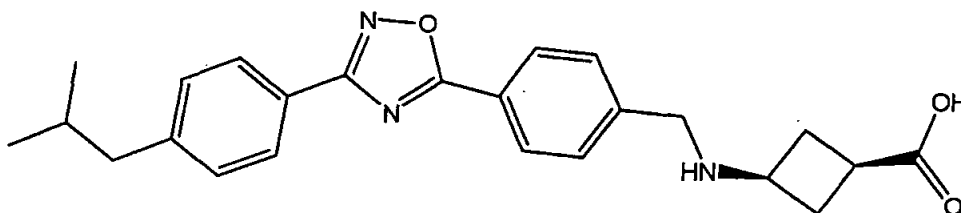
ESI-MS: 408.3 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 2.1 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.

**Example 6**

**6A:** Ethyl cis-3-((4-[3-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzyl)amino)cyclobutanecarboxylate

- 5 cis-3-Amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester hydrochloride (0.193 g, 1.35 mmol) was added to a solution of 4-[3-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzaldehyde (0.333 g, 1.08 mmol), acetic acid (2 mL) and THF (18 mL) and stirred for 30 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (0.500 g, 2.36 mmol) was added to the reaction mixture, stirred at room temperature for 16 hours, and concentrated *in vacuo* to give a white solid. The solid was
- 10 triturated with water, filtered and dried to give the title compound (0.260 g, 55% yield) as a white solid.

ESI-MS: 434 (MH<sup>+</sup>).

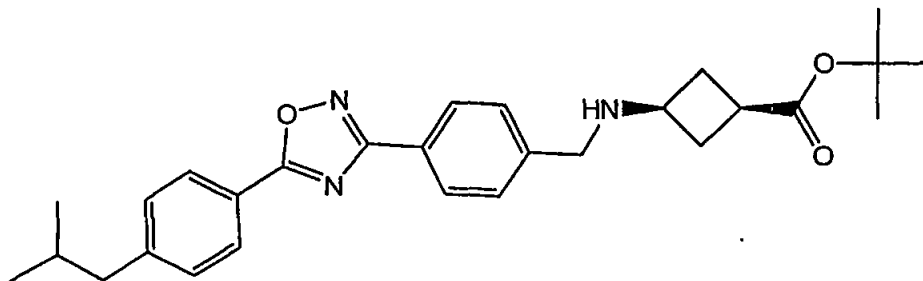


- 6B:** cis-3-((4-[3-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzyl)amino)cyclobutanecarboxylic acid hydrochloride
- 15

- 1N NaOH (3.00 g, 3.00 mmol) was added to a solution of ethyl cis-3-((4-[3-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzyl)amino)cyclobutanecarboxylate (0.260 g, 0.600 mmol) and ethanol (2 mL) and heated to 100°C in a microwave for 5 minutes. The reaction mixture was adjusted to pH of 7 with 1N HCl causing a white precipitate to form. The reaction
- 20 mixture was filtered and the solid was slurried in ethyl acetate and treated with 1 N HCl in ether. The slurry was filtered and washed with petroleum ether to give the title compound (0.100 g, 41% yield) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (d, 6H), 1.87 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.53 (d, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.23 (d, 2H).

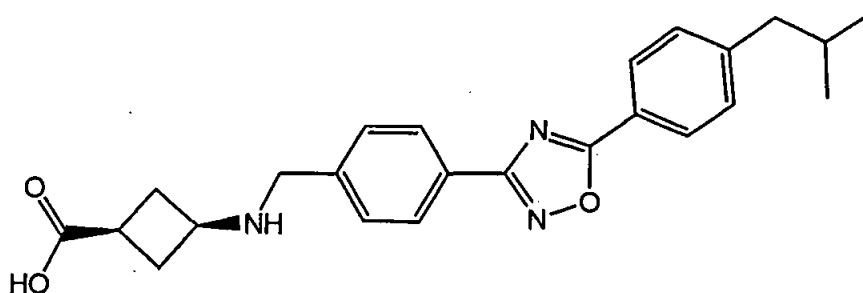
(112)

**Example 7**

**7A.** 3-{4-[5(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid *tert*-butyl ester

- 5 A solution of 3-*cis*-amino-cyclobutanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (3.78 g, 19.6 mmol), triethylamine (4.0 mL, 29.4 mmol) and THF (100 mL) was added to a solution of 4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzaldehyde (6.0 g, 19.6 mmol) in acetic acid/THF (1:10, 100 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. Sodium triacetoxyborohydride (8.06 g, 39.2 mmol) was added to the reaction mixture, stirred at room temperature for 12
- 10 hours, treated with methanol (50.0 mL) and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was taken up in dichloromethane, washed sequentially with brine, saturated NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (silica, 1:9 – 1:1 EtOAc:hexanes) provided the title compound (4.0 g, 44% yield) as a solid.

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-D<sub>6</sub>)  $\delta$  0.92 (d, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.88 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.61 (d, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.14 (d, 2H); ESI-MS: 461 (MH<sup>+</sup>).
- 15

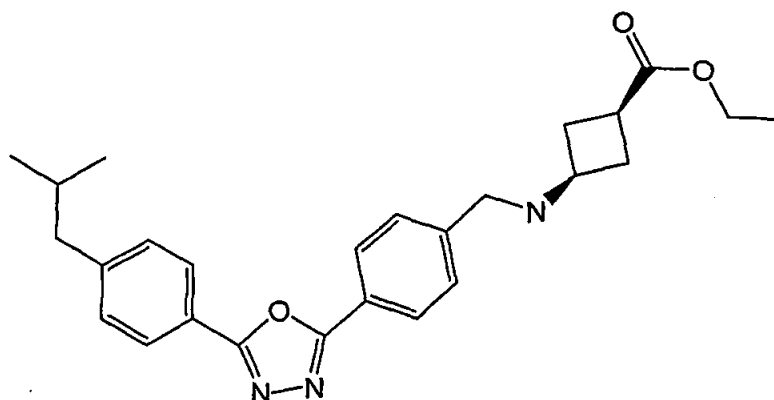


**7B.** 3-{4-[5(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid, hydrochloride salt

- 20 HCl (4.0 M in dioxane, 21.6 mL) and water (3.6 mL) was added to a solution of 3-{4-[5(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid *tert*-butyl ester (4.0 g, 8.67 mmol) in dioxane (20.0 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. Diethyl ether (50.0 mL) was added to the reaction mixture and the resulting slurry was stirred for 2 hours and filtered to yield the title compound (2.8 g, 79% yield) as a solid.

113

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.92 (d, 6H), 1.93 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.62 (d, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.22 (d, 2H); ESI-MS: 405 ( $\text{MH}^+$ ).

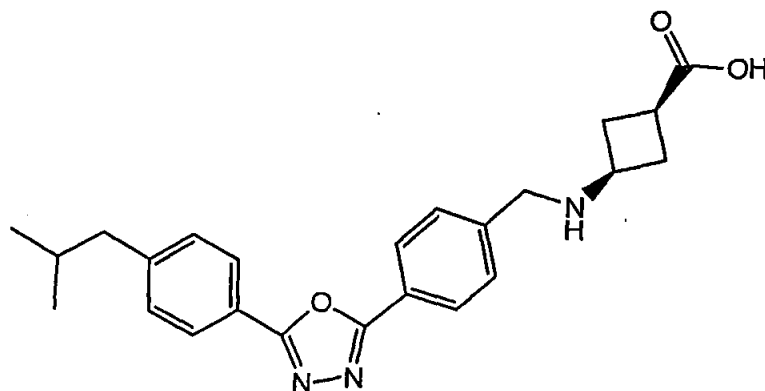
**Example 8**

5

8A: Ethyl cis-3-((4-[5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzyl)amino)cyclobutanecarboxylate

A mixture of cis-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester hydrochloride (0.181 g, 1.01 mmol), triethylamine (0.10 mL, 0.72 mmol) and dichloromethane (8 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. 4-[5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzaldehyde (0.181 mg, 1.04 mmol) was added to the reaction mixture and stirred for 2 hours. Sodium triacetoxyborohydride (0.213 g, 1.01 mmol) was added to the reaction mixture and stirred for 16 hours. Additional cis-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester hydrochloride (0.100 mg, 0.773 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.213 g, 1.01 mmol) was added to the reaction mixture and stirred for 72 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was triturated with water, filtered and dried to provide the title compound (0.303 g, 88% yield) as a white solid.

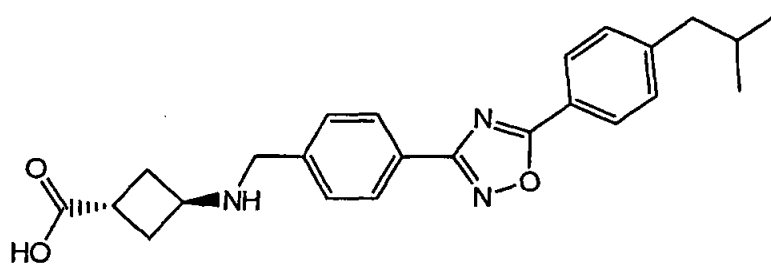
114



**8B:** cis-3-((4-[5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzyl)amino)cyclobutanecarboxylic acid hydrochloride

- A solution of ethyl cis-3-((4-[5-(4-isobutylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzyl)amino)cyclobutane carboxylate (0.300 g, 0.692 mmol), 1N NaOH (6.0 mL), and methanol (5 mL) was heated in a microwave oven at 100°C for 3 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature and pH was adjusted to 7 with 1N HCl, causing a white solid to precipitate. The reaction mixture was filtered and the solid was washed with water, then treated with 1N HCl in ether to give the title compound (0.170 g, 61% yield).
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.91 (d, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.23 (d, 2H).

#### Example 9

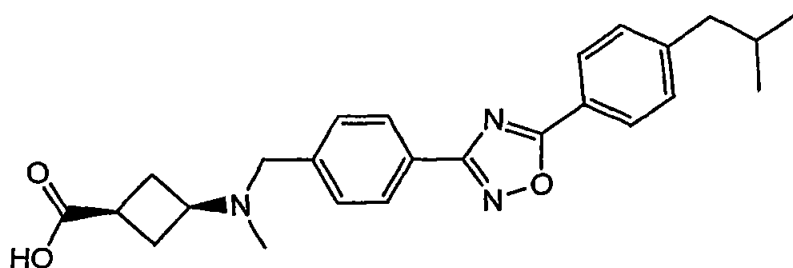


- 9A.** 3-{4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-trans-cyclobutanecarboxylic acid, hydrochloride salt

The title compound was prepared from 4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzaldehyde and 3-trans-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester by procedures analogous to those described in Examples (1A-1B) for the preparation of 3-((5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl)-amino)-cyclobutanecarboxylic acid.

ESI-MS: 406.3 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>t</sub>: 2.2 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.

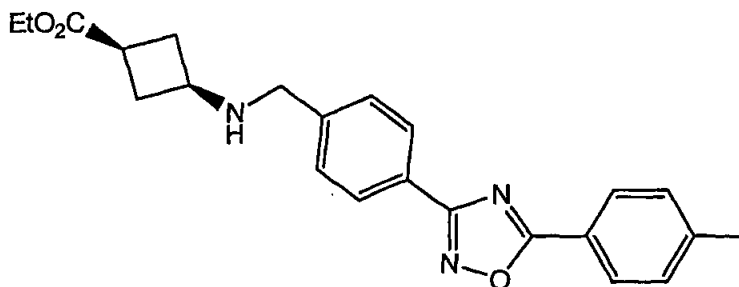
115

**Example 10**

**10A.** 3-(methyl[4-(5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-benzyl]amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid, hydrochloride salt

5 A solution of 3-{4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid (0.100 g, 0.23 mmol), formaldehyde (37% wt. in water, 0.10 mL, 0.57 mmol) and acetic acid (10% in MeOH, 1.32 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (0.047 g, 0.23 mmol) was added to the reaction mixture, stirred at room temperature for 12 hours, and concentrated *in vacuo* to remove the  
10 MeOH. The resulting residue was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>, concentrated *in vacuo* and treated with HCl (2.0 M in diethyl ether, 0.10 mL). The slurry was filtered to afford the title compound (0.053 g, 55% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  0.92 (d, 6H), 1.92 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.62 (m, 2H),  
15 2.62 (d, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.26 (d, 2H); ESI-MS: 420 (MH<sup>+</sup>).

**Example 11**

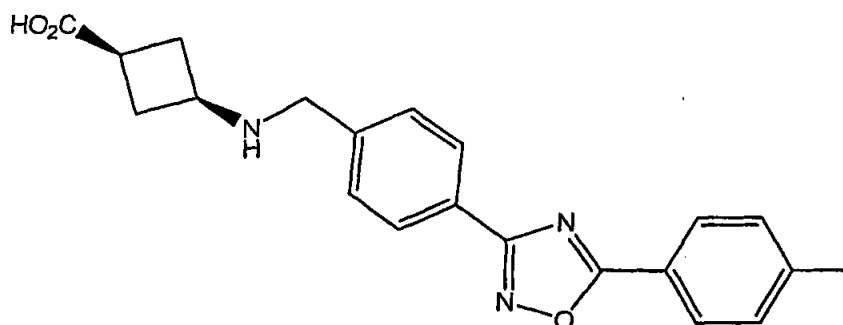
**11A.** 3-[4-(5-p-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester  
20

A mixture of *cis*-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester hydrochloride (50.7 mg, 0.282 mmol), triethylamine (0.058 mL, 0.423 mmol) and THF (2.5 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. 4-[5-(4-Methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzaldehyde (74.5 mg, 0.282 mmol) and AcOH (0.50 mL) were added to the reaction mixture and stirred  
25 for 30 minutes. Sodium cyanoborohydride (35.4 g, 0.563 mmol) was added to the reaction mixture, stirred for 18 hours, quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with ethyl acetate.

11b

The organic phase was concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (silica, 2:8 EtOAc:hexanes) provided the title compound (43.6 g, 39.8% yield) as a solid.

ESI-MS: 392.2 ( $MH^+$ ); HPLC  $R_f$ : 2.19 minutes (HPLC method 1); HPLC purity: >90%.



5

**11B. 3-[4-(5-p-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cis-cyclobutanecarboxylic acid hydrochloride**

Water (0.50 mL) and 1N NaOH (0.11 mL) was added to a solution of 3-[4-(5-p-tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (43.8 mg, 0.112 mmol) and THF (0.50 mL) and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was diluted with methanol and loaded onto a column (solid phase anionic exchange sorbent). The column was washed with water and THF and eluted with acetic acid (10% in THF). The eluent was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was taken up in  $CH_2Cl_2$  (3 mL) and HCl (sat. in ether, 2 mL) and stirred for 1 hour. The slurry was concentrated *in vacuo* to provide the title compound (22 mg, 49% yield) as a solid.

15

ESI-MS: 364.2 ( $MH^+$ ); HPLC  $R_f$ : 2.0 minutes (HPLC method 1).

**Examples 12-27**

Examples 12-27 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Examples (11A-11B) for the preparation of 3-[4-(5-p-tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]-cis-cyclobutanecarboxylic acid.

20

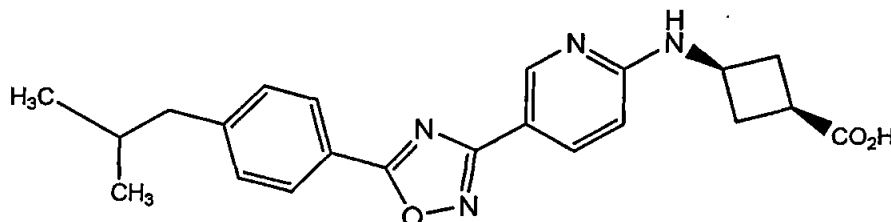
| Example | Compound Name                                                                                | MH+   | HPLC        |        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|--------|
|         |                                                                                              |       | $R_f$ (min) | method |
| 12      | 3-[4-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cis-cyclobutanecarboxylic acid  | 378.2 | 2.1         | 1      |
| 13      | 3-[4-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino]-cis-cyclobutanecarboxylic acid | 392.2 | 2.4         | 1      |

117

| Example | Compound Name                                                                                           | MH+   | HPLC     |        |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|--------|
|         |                                                                                                         |       | Rf (min) | method |
| 14      | 3-{4-[5-(3-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid    | 378.2 | 2.1      | 1      |
| 15      | 3-{4-(5-o-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid             | 346.2 | 2.0      | 1      |
| 16      | 3-{4-[5-(2-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid    | 378.2 | 2.0      | 1      |
| 17      | 3-{3-[5-(2-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid    | 378.2 | 2.1      | 1      |
| 18      | 3-{3-(5-o-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid             | 362.2 | 1.8      | 1      |
| 19      | 3-{3-[5-(3-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid    | 378.2 | 2.0      | 1      |
| 20      | 3-{3-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid | 406.2 | 2.3      | 1      |
| 21      | 3-{3-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid   | 392.2 | 2.3      | 1      |
| 22      | 3-{3-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid    | 378.2 | 2.1      | 1      |
| 23      | 3-{3-(5-p-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid             | 364.2 | 2.0      | 1      |
| 24      | 3-{2-(5-p-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid             | 364.2 | 2.0      | 1      |

118

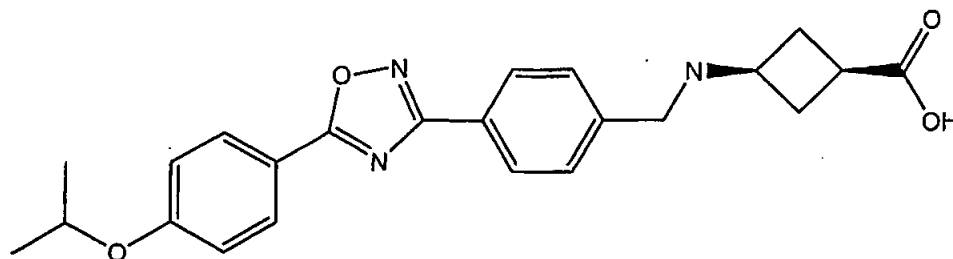
| Example | Compound Name                                                                                         | MH+   | HPLC     |        |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|--------|
|         |                                                                                                       |       | Rf (min) | method |
| 25      | 3-{2-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid | 392.2 | 2.3      | 1      |
| 26      | 3-[2-(5-m-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid           | 364.2 | 1.9      | 1      |
| 27      | 3-[2-(5-o-Tolyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamino]- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid           | 364.2 | 1.9      | 1      |

**Example 28**

**28A:** 3-[5-[5-(4-isobutylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyridin-2-ylamino]-cyclobutanecarboxylic acid hydrochloride

- 5 A solution of 2-chloro-5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridine (50 mg, 0.16 mmol), *cis*-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester, hydrochloride (57.1 mg, 0.319 mmol), potassium phosphate dibasic (58.3 mg, 0.335 mmol) and DMSO (5 mL) was stirred in a sealed tube in the microwave at 200°C for 10 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in EtOH (3 mL). NaOH (19 mg, 0.478 mmol) and water (2 mL) were added to the reaction mixture and stirred in a sealed tube in the microwave at 180°C for 10 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, acidified with 1N HCl (5 mL), filtered and dried to provide the title compound (59 mg, 86% yield) as a solid.
- 10
- 15 ESI-MS: 393.2 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 2.7 minutes. (HPLC method 1); HPLC purity: 100%.

119

**Example 29**

29: 3-{4-[5-(4-Isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid hydrochloride

- 5 The title compound was prepared from 4-[5-(4-isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzaldehyde by procedures analogous to those described in Examples (1A-1B) for the preparation of 3-({5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid.

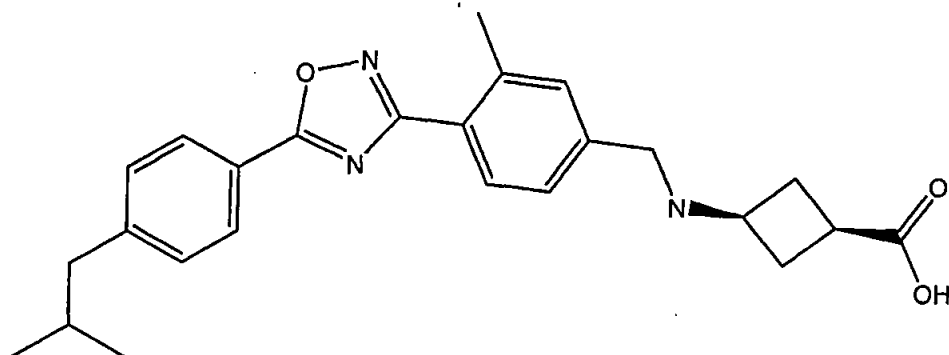
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.28 (d, 6H), 2.35 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.11 (m, 4H); ESI-MS: 408.2 (MH<sup>+</sup>); HPLC R<sub>f</sub>: 6.5 min. (HPLC method 4).

**Examples 30-32**

- 15 Examples 30-32 listed in the following table were prepared using procedures analogous to those described in Example 29 for the preparation of 3-{4-[5-(4-isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-cyclobutanecarboxylic acid hydrochloride.

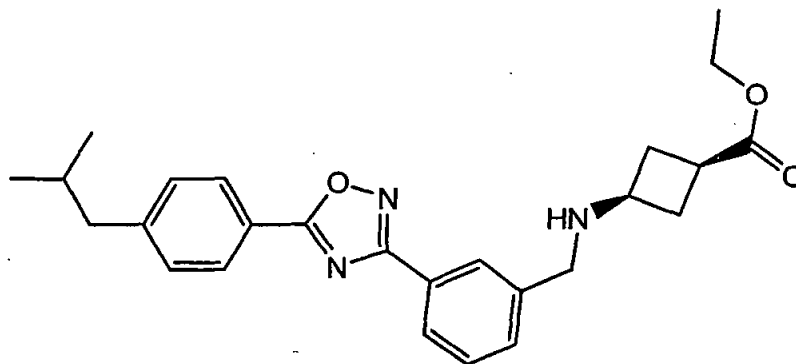
| Example | Compound Name                                                                                                                 | MH <sup>+</sup> | HPLC                 |        |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|--------|
|         |                                                                                                                               |                 | R <sub>f</sub> (min) | method |
| 30      | 3-{4-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid               | 433.1           | 7.25                 | 4      |
| 31      | 3-{4-[5-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid          | 419.2           | 6.03                 | 4      |
| 32      | 3-(4-{5-[6-(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-pyridin-3-yl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-benzylamino)- <i>cis</i> -cyclobutanecarboxylic acid | 449.2           | 6.82                 | 4      |

20

**Example 33**

**33A:** 3-[(4-{5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-3-methyl-phenyl)methyl]-amino]-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid

- 5 The title compound was prepared from 4-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-methyl-benzoic acid methyl ester by procedures analogous to those described in Preparations (6F-6G) and Examples (1A-1B) for the preparation of 5-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyrazine-2-carbaldehyde and 3-[(5-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-yl)methyl]-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid, respectively.
- 10 ESI-MS: 420.2 (MH<sup>+</sup>), HPLC R<sub>f</sub>: 8.2 min. (HPLC method 4); HPLC purity: 100%.

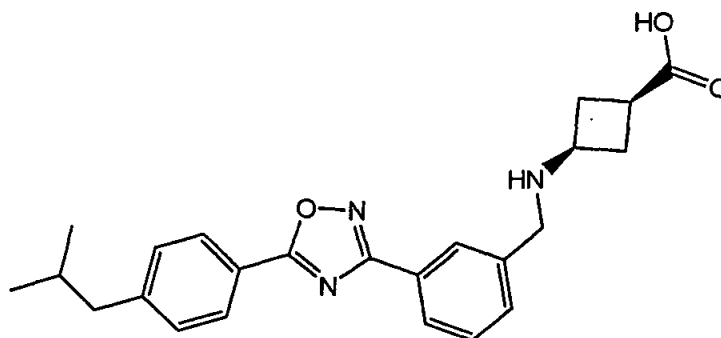
**Example 34**

**34A:** 3-[3-[5-(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino]-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester

- 15 A solution of *cis*-3-amino-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester hydrochloride (34 mg, 0.189 mmol), triethyl amine (39.5 uL, 0.284 mmol) and THF (1.7 mL) was stirred at ambient temperature for 30 minutes. Acetic acid (300 uL) and 3-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzaldehyde (58 mg, 0.189 mmol) were added to the reaction mixture and stirred for 30 minutes. Sodium triacetoxo borohydride (80 mg, 0.379 mmol) was added to the
- 20 mixture and stirred for 18 hours. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate and the organic layer was separated and concentrated in

*vacuo*. Purification by flash chromatography (silica, 1:99 to 1:9 MeOH:chloroform) provided the title compound (68 mg, 83% yield) as a solid.

ESI-MS: 434.3 ( $MH^+$ ).



HCl

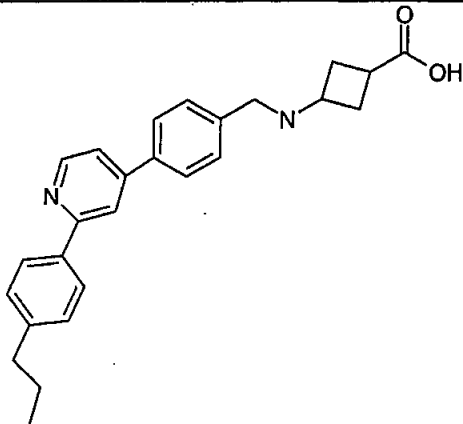
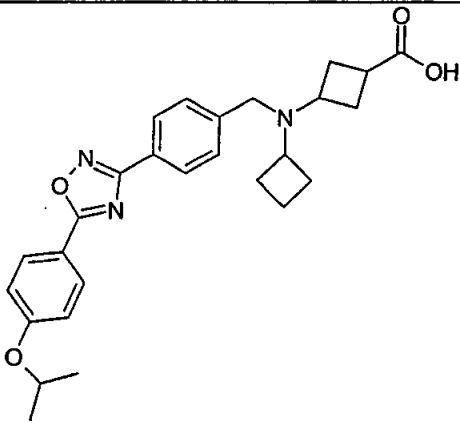
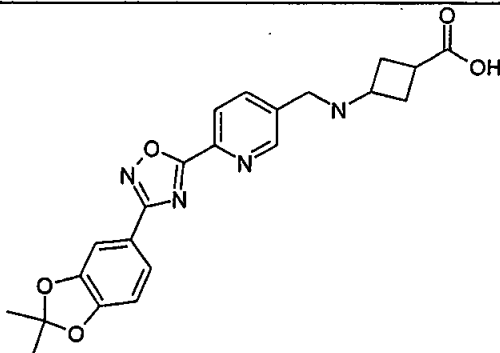
5      34B.      3-{3-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-cis-  
cyclobutanecarboxylic acid, hydrochloride

Aqueous sodium hydroxide (1 M, 157  $\mu$ L, 0.157 mmol) was added to a solution of 3-{3-[5(4-isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid ethyl ester (68 mg, 0.157 mmol) and THF/water (1:1, 1 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours, diluted with methanol and loaded directly onto a MAX column (solid phase anionic exchange sorbent). The column was rinsed with water (2x) and THF (2x) and then eluted with acetic acid (10% in THF). The eluent was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was slurried in methylene chloride. A saturated ether/HCl solution was added to the slurry and the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give the title compound (30.7 mg, 48% yield) as a solid.

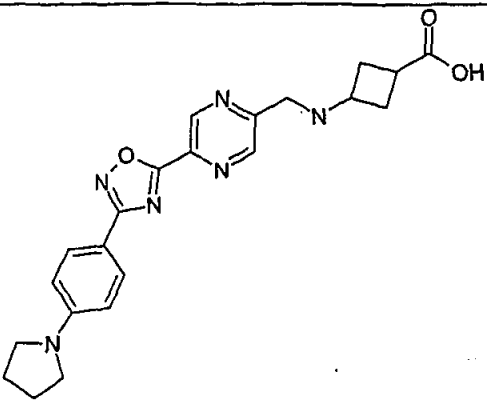
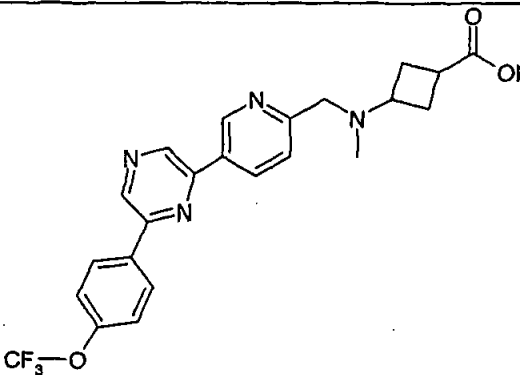
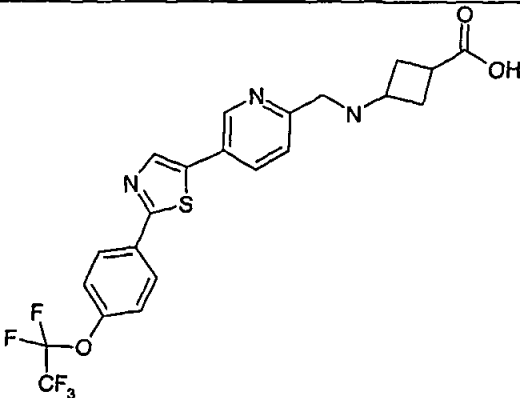
ESI-MS: 406.2 (MH<sup>+</sup>).

The following table illustrates compounds that were not made but may be prepared by methods analogous to those described above and are expected to have the following data:

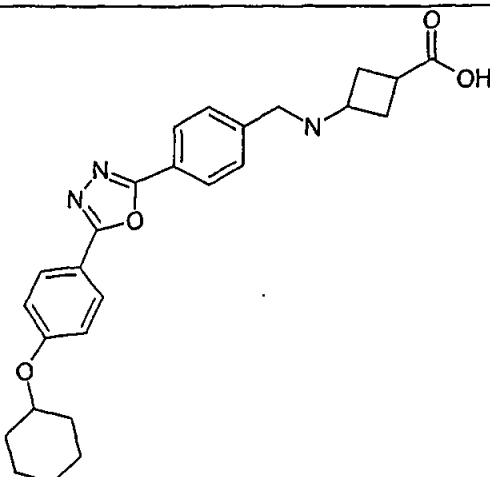
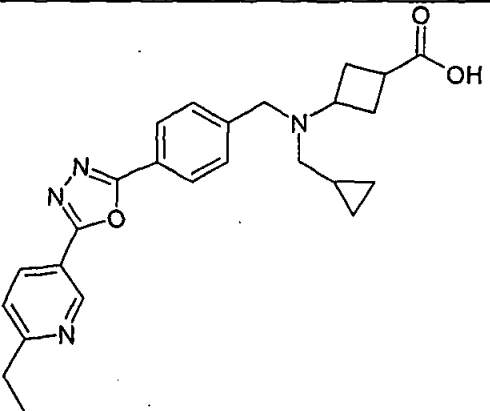
122

| Example | Molecular Structure                                                                 | Compound name                                                                                                              | MH+ |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 35      |    | 3-{4-[2-(4-Propyl-phenyl)-pyridin-4-yl]-benzylamino}-cyclobutanecarboxylic acid                                            | 401 |
| 35      |   | 3-(Cyclobutyl-{4-[5-(4-isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzyl}-amino)-cyclobutanecarboxylic acid                 | 462 |
| 36      |  | 3-({6-[3-(2,2-Dimethyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-pyridin-3-ylmethyl}-amino)-cyclobutanecarboxylic acid | 423 |

129

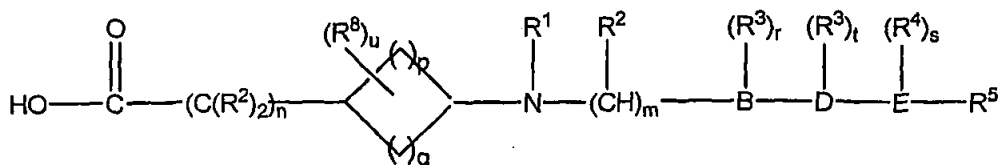
| Example | Molecular Structure                                                                 | Compound name                                                                                                          | MH+ |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 37      |    | 3-((5-[3-(4-Pyrrolidin-1-yl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-pyrazin-2-ylmethyl)-amino)-cyclobutanecarboxylic acid       | 421 |
| 38      |   | 3-(Methyl-(5-[6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrazin-2-yl]-pyridin-2-ylmethyl)-amino)-cyclobutanecarboxylic acid        | 405 |
| 39      |  | 3-[(5-(2-[4-(1,1,2,2,2-Pentafluoro-ethoxy)-phenyl]-thiazol-5-yl)-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-cyclobutanecarboxylic acid | 446 |

m

| Example | Molecular Structure                                                                | Compound name                                                                                                      | MH+ |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 40      |   | 3-{4-[5-(4-Cyclohexyloxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzylamino}-cyclobutanecarboxylic acid                    | 448 |
| 41      |  | 3-(Cyclopropylmethyl-{4-[5-(6-ethyl-pyridin-3-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-amino)-cyclobutanecarboxylic acid | 433 |

# Claims

1. A compound of the formula I



I

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein B is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

D is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

10 E is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

R<sup>1</sup> is a radical selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

15 wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)- R<sup>1</sup> radicals may optionally be substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

20 each R<sup>2</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

25 wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl- R<sup>2</sup> radicals may optionally be substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

30 each R<sup>3</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

each R<sup>4</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-,

128

perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-,  
 5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-,  
 (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>12</sub>)heteroaryl- R<sup>4</sup> radicals may optionally be substituted from one to five moieties  
 independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy and -perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy;

10 R<sup>5</sup> is a radical selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -CN,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-,  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-,  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-,  
 R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

15 wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- and (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl- R<sup>5</sup> radicals  
 may optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the  
 group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl- and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O- R<sup>5</sup> radicals may  
 20 optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group  
 consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-,  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-,  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O- R<sup>5</sup> radicals may optionally  
 25 be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting  
 of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of said R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and  
 (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)- R<sup>5</sup> radicals may optionally be substituted with from one to five moieties  
 independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-,  
 30 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of aforesaid (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-,  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl- moieties for each of aforesaid R<sup>5</sup> radicals may  
 optionally be substituted with one to five halogen groups;

optionally said R<sup>5</sup> radical and one R<sup>4</sup> radical or two R<sup>4</sup> radicals may be taken together  
 35 with E to form an (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring optionally containing 1 to 4  
 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, or N(R<sup>8</sup>);

wherein said (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring is additionally optionally substituted with one to two oxo (=O) groups;

each  $R^6$  is a bond or a radical independently selected from the group consisting of hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl-, -CN, and perhalo $(C_1-C_6)$ alkyl-;

5 each  $R^7$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, -CN,  $(C_1-C_6)$ alkyl-, perhalo $(C_1-C_6)$ alkyl-,  $(C_2-C_6)$ alkenyl-,  $(C_2-C_6)$ alkynyl-,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl-,  $(C_2-C_9)$ heterocyclyl-,  $(C_6-C_{10})$ aryl-, and  $(C_1-C_{12})$ heteroaryl-;

each  $R^8$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, -NH( $R^9$ ),  $(C_1-C_6)$ alkyl-, perhalo $(C_1-C_6)$ alkyl- and  $(C_1-C_6)$ alkoxy-;

10 wherein each of said  $(C_1-C_6)$ alkyl- and  $(C_1-C_6)$ alkoxy-  $R^8$  radicals is optionally substituted from one to five moieties selected from the group consisting of perhalo $(C_1-C_6)$ alkyl-, -O( $R^9$ ) and -N( $R^9$ )<sub>2</sub>;

each  $R^9$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl-,  $(C_2-C_6)$ alkenyl-,  $(C_2-C_6)$ alkynyl-,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl-,  $(C_2-C_9)$ heterocyclyl-,  
15  $(C_6-C_{10})$ aryl-,  $(C_1-C_{12})$ heteroaryl-,  $R^7$ -S-,  $R^7$ -SO-,  $R^7$ -SO<sub>2</sub>-,  $R^7$ -C(O)-,  $R^7$ -C(O)-O-,  $R^7$ O-C(O)-, and  $(R^7)_2$ N-C(O)-;

wherein each of said  $(C_1-C_6)$ alkyl-,  $(C_2-C_6)$ alkenyl-,  $(C_2-C_6)$ alkynyl-,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl-,  $(C_2-C_9)$ heterocyclyl-,  $(C_6-C_{10})$ aryl-,  $(C_1-C_{12})$ heteroaryl-  $R^9$  radicals is optionally substituted by  
20 one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN,  $(C_1-C_6)$ alkyl-,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-, perhalo $(C_1-C_6)$ alkyl-,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl-,  $(C_2-C_9)$ heterocyclyl-,  $(C_6-C_{10})$ aryl-, and  $(C_1-C_{12})$ heteroaryl-;

each  $R^{10}$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen and  $(C_1-C_6)$ alkyl-;

k is an integer from 0 to 2;

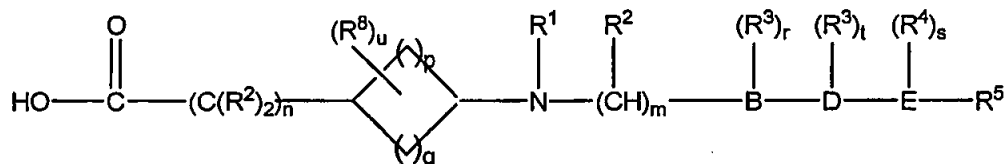
m and n are each independently an integer from 0 to 3;

25 p is an integer from 1 to 2;

q is an integer from 0 to 2; and

r, s, t and u are each independently an integer from 0 to 4.

2. A compound of the formula I



30

I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein B is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

D is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

E is selected from the group consisting of phenyl and a (5 to 6-membered)-heteroaryl ring;

5  $R^1$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^1$  radicals may optionally be substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

each  $R^2$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^2$  radicals may optionally be substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

each  $R^3$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

each  $R^4$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, -CN, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^4$  radicals may optionally be substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy and -perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy;

35  $R^5$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-,

129

(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- and (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl- R<sup>5</sup> radicals may optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl- and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O- R<sup>5</sup> radicals may optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

wherein each of said (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O- R<sup>5</sup> radicals may optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of said R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)-, and (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)- R<sup>5</sup> radicals may optionally be substituted with from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of aforesaid (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl- moieties for each of aforesaid R<sup>5</sup> radicals may optionally be substituted with one to five halogen groups;

optionally said R<sup>5</sup> radical and one R<sup>4</sup> radical or two R<sup>4</sup> radicals may be taken together with E to form an (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring optionally containing 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of O, S, or N(R<sup>6</sup>);

wherein said (8 to 10-membered)-fused bicyclic ring is additionally optionally substituted with one to two oxo (=O) groups;

each R<sup>6</sup> is a bond or a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, -CN, and perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-;

each R<sup>7</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

each R<sup>8</sup> is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, -NH(R<sup>9</sup>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-;

wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy- R<sup>8</sup> radicals is optionally substituted from one to five moieties selected from the group consisting of perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, -O(R<sup>9</sup>) and -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

120

each  $R^9$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-,  $R^7$ -S-,  $R^7$ -SO-,  $R^7$ -SO<sub>2</sub>-,  $R^7$ -C(O)-,  $R^7$ -C(O)-O-,  $R^7$ O-C(O)-, and  $(R^7)_2$ N-C(O)-;

5 wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-  $R^9$  radicals is optionally substituted by one to three moieties independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, halogen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, perhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-;

10 each  $R^{10}$  is a radical selected from the group consisting of hydrogen and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-;  
k is an integer from 0 to 2;

m and n are each independently an integer from 0 to 3;

p is an integer from 1 to 2;

q is an integer from 0 to 2; and

15 r, s, t and u are each independently an integer from 0 to 4.

3. The compound according to claims 1-2, wherein B is phenyl and r is an integer from 0 to 4.

4. The compound according to claims 1-3, wherein D is a 5-membered-heteroaryl ring and t is an integer from 0 to 4.

20 5. The compound according to claims 1-4, wherein E is phenyl and s is an integer from 0 to 4.

6. The compound according to claims 1-5, wherein  $R^5$  is a radical independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, and -CN.

7. The compound according to claims 1-5, wherein  $R^5$  is a radical independently  
25 selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl-, and (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl-, wherein each of said (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl-, and (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl-  $R^5$  radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.

30 8. The compound according to claims 1-5, wherein  $R^5$  is selected from the group consisting of (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl- and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O-, wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl- and (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl-O-  $R^5$  radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-.

35 9. The compound according to claims 1-5, wherein  $R^5$  is selected from the group consisting of (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O-, wherein each of said (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-, (C<sub>2</sub>-

C<sub>9</sub>)heterocyclyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-O-, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyclyl-O-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)heteroaryl-O- R<sup>5</sup> radicals is optionally substituted from one to five moieties independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-.

- 5            10.        The compound according to claim 1-9, wherein p is 1 and q is 1.
11.        The compound according to claims 1-2, wherein said compound is selected from the group consisting of:
  - 3-({5-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyrazin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 10           3-({5-[3-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-5-yl]-pyridin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid,
  - 3-({5-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-pyridin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 3-({5-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin-2-ylmethyl}-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 15           15           3-({5-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]benzyl}amino)cyclobutanecarboxylic acid;
  - 3-({4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 20           20           3-({4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]benzyl}amino)cyclobutanecarboxylic acid;
  - 3-({methyl[4-(5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-benzyl]amino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 3-({4-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 25           25           3-({4-[5-(3-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 3-({4-[5-(2-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 30           30           3-({3-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 3-({3-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
  - 3-({4-[5-(4-Isopropoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid hydrochloride;
  - 35           35           3-({[4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-3-methyl-phenyl]methyl}-amino)-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid; and

3-{3-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid, hydrochloride.

12. The compound according to claims 1-2, wherein said compound is selected from the group consisting of:

- 5        3-{4-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzylamino}-*trans*-cyclobutanecarboxylic acid;
- 3-{4-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
- 3-{4-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
- 10        3-{4-[5-(4-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
- 3-{3-[5-(3-Ethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
- 3-{3-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
- 15        3-{3-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
- 3-{3-[5-(4-Isobutyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
- 3-{2-[5-(4-Propyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid;
- 3-{4-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid; and
- 20        3-{4-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid; and
- 3-{4-[5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzylamino}-*cis*-cyclobutanecarboxylic acid.

13. A pharmaceutical composition comprising an amount of a compound of claims 1-12, and a pharmaceutically acceptable carrier.

25        14. A method for the treatment of cancer in a mammal in need of such treatment comprising administering to said mammal an amount of a compound of claims 1-12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating said cancer.

15. A method for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, type I diabetes, lupus, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, vasculitis, acute and chronic inflammatory conditions, osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of infancy, ischemia reperfusion injury, glomerulonephritis, allergic conditions, asthma, atopic dermatitis, chronic obstructive pulmonary disease, infection associated with inflammation, viral inflammation, influenza, hepatitis, Guillian-Barre syndrome, chronic bronchitis, xeno-transplantation, transplantation tissue rejection (chronic and acute), organ transplant rejection (chronic and acute), atherosclerosis, restenosis, granulomatous diseases,

30

35

133

sarcoidosis, leprosy, scleroderma, ulcerative colitis, Crohn's disease, and Alzheimer's disease in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of claims 1-12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating said disease or condition.

134

## DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINOÁCIDOS

### Antecedentes de la Invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados de carboxicicloalquilamino. Los derivados de carboxicicloalquilamino de la presente invención son moduladores de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) y tienen varias aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y autoinmunes, en mamíferos, especialmente en seres humanos, y la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Los receptores de S1P 1-5 constituyen una familia de receptores acoplados a la proteína G de 7 dominios transmembrana. Estos receptores, denominados S1P1 a S1P5, se activan por la unión de esfingosina-1-fosfato, que se produce por la fosforilación de la esfingosina por la esfingosina quinasa. Los receptores S1P son receptores de la superficie celular implicados en una diversidad de procesos celulares, incluyendo proliferación y diferenciación celular, supervivencia celular y migración celular. S1P se encuentra en el plasma y en otros tejidos y ejerce efectos autocrinos y paracrin.

Estudios recientes indican que S1P se une al receptor S1P1 para potenciar la angiogénesis tumoral soportando la migración, proliferación y supervivencia de las células endoteliales (EC), ya que forman nuevos vasos dentro de los tumores (angiogénesis tumoral) (Lee et al., *Cell*. 99: 301-312 (1999) Paik et al., *J. Biol. Chem.* 276: 11830-11837 (2001)). Debido a que se requiere S1P para la actividad óptima de múltiples factores proangiogénicos, la modulación de la activación de S1P1 puede afectar a la angiogénesis y a la proliferación, e interferir con la neovascularización tumoral, mantenimiento de vasos y permeabilidad vascular.

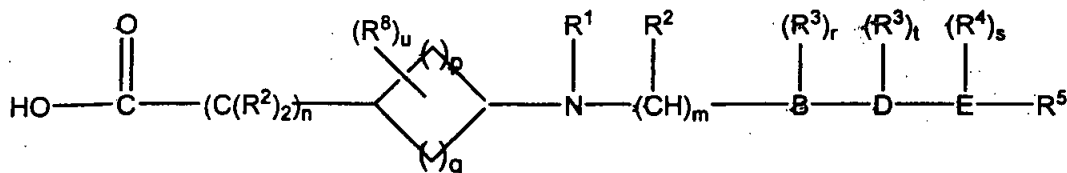
Otras enfermedades o afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen rechazo de trasplante de órganos y enfermedades inflamatorias, que se cree que se producen por la modulación de los receptores de S1P.

Por lo tanto, es deseable la identificación de compuestos que modulen la actividad del receptor S1P1 para regular y modular la proliferación, diferenciación o metabolismo celular anormales o inapropiados.

### Compendio de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I

125



I

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo  
5 heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo  
(de 5 a 6 miembros);

E se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo  
(de 5 a 6 miembros);

10  $\text{R}^1$  es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, alquenil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-, alquinil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )-, heterociclil ( $\text{C}_2\text{-C}_9$ )-, aril ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )-, heteroaril ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )-,  $\text{R}^7\text{-SO}_2$ -,  $\text{R}^7\text{-C}(\text{O})$ -,  $\text{R}^7\text{O-C}(\text{O})$ - y  $(\text{R}^7)_2\text{N-C}(\text{O})$ -;

donde cada uno de dichos radicales alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, alquenil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-, alquinil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )-, heterociclil ( $\text{C}_2\text{-C}_9$ )-, aril ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )-, heteroaril ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )-,  
15  $\text{R}^7\text{-SO}_2$ -,  $\text{R}^7\text{-C}(\text{O})$ -,  $\text{R}^7\text{O-C}(\text{O})$ - y  $(\text{R}^7)_2\text{N-C}(\text{O})$ -  $\text{R}^1$  puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -CN, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, perhaloalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )-, heterociclil ( $\text{C}_2\text{-C}_9$ )-, aril ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )- y heteroaril ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )-;

20 cada  $\text{R}^2$  es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -CN, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, alquenil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-, alquinil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )-, heterociclil ( $\text{C}_2\text{-C}_9$ )-, aril ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )- y heteroaril ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )-;

donde cada uno de dichos radicales alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, alquenil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-, alquinil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )-, heterociclil ( $\text{C}_2\text{-C}_9$ )-, aril ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )- y heteroaril ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )-  
25  $\text{R}^2$  puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -CN, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, perhaloalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, perhaloalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )-, heterociclil ( $\text{C}_2\text{-C}_9$ )-, aril ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )- y heteroaril ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )-;

30 cada  $\text{R}^3$  es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, alquenil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-,

126

alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

cada R<sup>4</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

donde cada uno de dichos radicales cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

donde cada uno de dichos radicales aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

donde cada uno de dichos radicales R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-

137

$C(O)-O-$ ,  $R^7O-C(O)-$  y  $(R^7)_2N-C(O)-R^5$  puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil,  $-CN$ , alquil ( $C_1-C_6$ )-, cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- y alcoxi ( $C_1-C_6$ )-;

5 donde cada uno de los restos alquil ( $C_1-C_6$ )-, alcoxi ( $C_1-C_6$ )-, aril ( $C_6-C_{10}$ )-, alcoxi ( $C_1-C_6$ )-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )- y heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )- mencionados anteriormente para cada uno de los radicales  $R^5$  mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos halógeno;

10 opcionalmente, dicho radical  $R^5$  y un radical  $R^4$  o dos radicales  $R^4$  pueden tomarse junto con E para formar un anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S o N( $R^6$ );

donde dicho anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a dos grupos oxo ( $=O$ );

15 cada  $R^6$  es un enlace o un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil ( $C_1-C_6$ )-,  $-CN$  y perhaloalquil ( $C_1-C_6$ )-;

cada  $R^7$  es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno,  $-CN$ , alquil ( $C_1-C_6$ )-, perhaloalquil ( $C_1-C_6$ )-, alquenil ( $C_2-C_6$ )-, alquinil ( $C_2-C_6$ )-, cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )-, aril ( $C_6-C_{10}$ )- y heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )-;

20 cada  $R^8$  es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno,  $-CN$ ,  $-NH(R^9)$ , alquil ( $C_1-C_6$ )-, perhaloalquil ( $C_1-C_6$ )- y alcoxi ( $C_1-C_6$ )-;

25 donde cada uno de dichos radicales alquil ( $C_1-C_6$ )- y alcoxi ( $C_1-C_6$ )- $R^8$  está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados entre el grupo que consiste en perhaloalquil ( $C_1-C_6$ )-,  $-O(R^9)$  y  $-N(R^9)_2$ ;

cada  $R^9$  es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil ( $C_1-C_6$ )-, alquenil ( $C_2-C_6$ )-, alquinil ( $C_2-C_6$ )-, cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )-, aril ( $C_6-C_{10}$ )-, heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )-,  $R^7-S-$ ,  $R^7-SO-$ ,  $R^7-SO_2-$ ,  $R^7-C(O)-$ ,  $R^7-C(O)-O-$ ,  $R^7O-C(O)-$  y  $(R^7)_2N-C(O)-$ ;

30 donde cada uno de dichos radicales alquil ( $C_1-C_6$ )-, alquenil ( $C_2-C_6$ )-, alquinil ( $C_2-C_6$ )-, cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )-, aril ( $C_6-C_{10}$ )-, heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )- $R^9$  está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno,  $-CN$ , alquil ( $C_1-C_6$ )-, alcoxi ( $C_1-C_6$ )-, perhaloalquil ( $C_1-C_6$ )-, cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )-, aril ( $C_6-C_{10}$ )- y heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )-;

35

cada  $R^{10}$  es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquil ( $C_1-C_6$ );

k es un número entero de 0 a 2;

cada uno de m y n es independientemente un número entero de 0 a 3;

5 p es un número entero de 1 a 2;

q es un número entero de 0 a 2; y

cada uno de r, s, t y u es independientemente un número entero de 0 a 4.

Como se usa en este documento, la expresión "compuesto de fórmula I" y "sales farmacéuticamente aceptables" incluye profármacos, metabolitos, solvatos o  
10 hidratos del mismo.

Más específicamente, la presente invención incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente de esta invención son los  
15 que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato,  
20 p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención también incluye sales de adición de bases de fórmula I. Las bases químicas que pueden utilizarse como reactivos para preparar sales de bases aceptables desde un punto de vista farmacéutico de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida, son las que forman sales de bases no tóxicas con  
25 dichos compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero no están limitadas a, las obtenidas a partir de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ej., potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ej., calcio y magnesio), sales de adición de amonio o amina soluble en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina) y sales de  
30 alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de sales adecuadas, véase "*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).  
35

Los compuestos de la invención pueden existir en una diversidad de estados sólidos que van de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material no tiene orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Típicamente, tales materiales no presentan patrones distintivos de difracción de rayos X y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después de un periodo de calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ('transición vítrea'). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regularmente al nivel molecular y presenta un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Cuando estos materiales se calientan durante un periodo de tiempo suficiente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en esta memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación aceptado actualmente para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal o hidratos coordinados con iones metálicos - véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de lugar aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante las moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua están en una red de canales donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

Cuando el disolvente o el agua está unido mediante un enlace fuerte, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está unido mediante un enlace débil, como en los compuestos higroscópicos y con solvatos en canal, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la norma será la no-estequiometría.

También se incluyen dentro del alcance de la invención los complejos multi-componente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-molécula hospedadora) y cocristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar por cristalización por fusión, por recristalización en solventes o por molienda física de los componentes entre sí - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos multicomponente, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Halebian (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (bien fundido o bien en disolución). El mesomorfismo que se produce como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que se produce como resultado de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotróficas se describen como "anfífilos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tales como  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$  o  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) o no iónico (tal como  $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ). Para mayor información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope* por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

Todas las referencias a compuestos de fórmula I, a menos que se indique otra cosa, incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multi-componente y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multi-componente y cristales líquidos de sales de los mismos.

Como se ha indicado, los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula I también están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos de fórmula I que pueden tener muy poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula I que tienen la actividad deseada,

por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula I por ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en *Design of Prodrugs* por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster de la misma, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad ácido carboxílico del compuesto de fórmula I se reemplaza por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula I se reemplaza por alcanoiloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH<sub>2</sub> o -NHR donde R ≠ H), una amida de la misma, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o los dos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula I se reemplaza(n) por alcanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

Se pueden encontrar otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con el ejemplo precedente y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias antes mencionadas.

Además, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

Dentro del alcance de la invención también se incluyen metabolitos de compuestos de fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH<sub>3</sub> -> -CH<sub>2</sub>OH);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo (-OR -> -OH);

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> -> -NHR<sup>1</sup> o -NHR<sup>2</sup>);

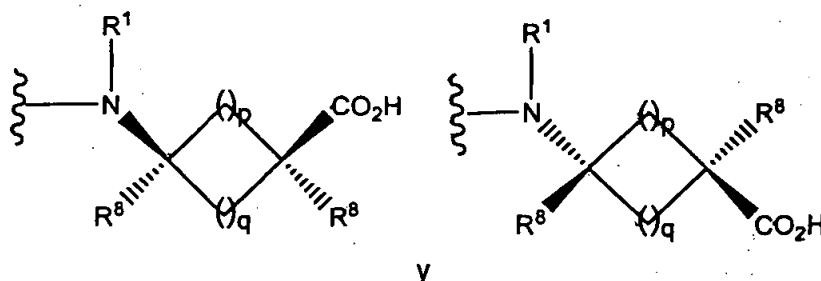
5 (iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR<sup>1</sup> -> -NH<sub>2</sub>);

(v) cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (-Ph -> -PhOH);

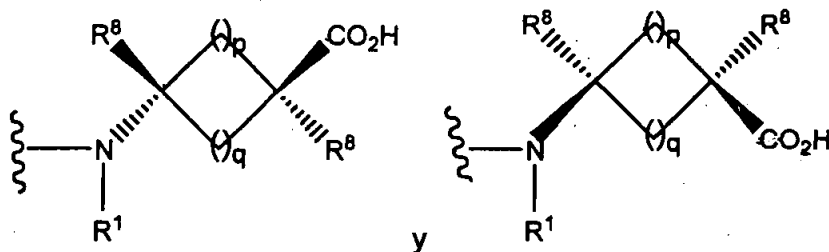
10 (vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-CONH<sub>2</sub> -> COOH); y

(vii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un sustituyente de ácido O-glucurónico adicional y cuando cualquier átomo de nitrógeno en el compuesto de fórmula I se une a un átomo de oxígeno para formar un N-óxido.

15 Los compuestos de fórmula I pueden existir como dos o más estereoisómeros. Los compuestos de fórmula I pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes estereoisómeros, donde p y q son el mismo número entero:



Además, los compuestos de fórmula I pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes estereoisómeros, donde p y q son números enteros diferentes:



20

Además, un especialista en la técnica puede apreciar que pueden formarse formas estereoisoméricas adicionales de los compuestos de fórmula I por la introducción de una sustitución en el anillo cicloalquilo.

25 Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*).

Cuando los isómeros estructurales pueden interconvertirse fácilmente,

entonces puede existir isomería tautomérica ('tautomería'). Ésta puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un solo compuesto  
5 puede presentar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de  
10 ácidos y de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Como se usa en este documento, el término "alquilo," así como los restos alquilo de otros grupos indicados en este documento (por ejemplo, alcoxi), puede ser lineal o ramificado (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, iso-  
15 butilo, butilo secundario, butilo terciario), y también puede ser cíclico (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), y tiene el número indicado de átomos de carbono. La expresión "cada uno de dichos grupos alquilo" como se usa en este documento se refiere a cualquiera de los restos alquilo precedentes dentro de un grupo tal como alcoxi, alquenilo o alquilamino. Los grupos alquilo preferidos incluyen alquilo  
20 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), más preferiblemente metilo.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico mono- o bi-cíclico (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo,  
25 etc.) que tiene el número indicado de átomos de carbono.

Como se usa en este documento, el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo o fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

Como se usa en este documento, el término "alquenilo" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada que tienen el número indicado  
30 de átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquinilo" se usa para indicar radicales de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tienen el número indicado de átomos de carbono y que tienen un triple enlace incluyendo, pero sin  
35 limitación, etinilo, propinilo, butinilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "fenilo" se refiere a un radical fenilo. Además, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático mono- o bi-cíclico que tiene el número indicado de átomos de carbono.

Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático o parcialmente saturado, que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-), o que tiene el número indicado de miembros (por ejemplo, anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros) o anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros)), y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo. Un grupo preferido de heteroarilos es, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,5-diazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), tetrazol, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo y similares.

El término "heterocíclico", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cíclico que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-) y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, o S. Los ejemplos de tales anillos incluyen sistemas de anillos mono- o bi-cíclicos, saturados o parcialmente saturados, tales como tetrahydrofurano-2-ilo, tetrahydrofurano-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, tiomorfolina, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazina, morfolina, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares. Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos, saturados o parcialmente saturados, incluyen indolinilo, 3H-indolilo, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo.

Como se usa en este documento, el término "oxo" se usa para indicar un radical de oxígeno con doble enlace (=O), por ejemplo, cuando el compañero del enlace es un átomo de carbono, el radical puede tomarse como un grupo carbonilo.

Una realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que B es fenilo y r es un número entero de 0 a 4.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que B es un anillo heteroarilo de 5 miembros y r es un número entero de 0 a 4.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que B es un anillo heteroarilo de 6 miembros y r es un número entero de 0 a 4.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que D es un anillo heteroarilo de 5 miembros y t es un número entero de 0 a 4.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que D es un anillo heteroarilo de 6 miembros y t es un número entero de 0 a 4.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que E es fenilo y s es un número entero de 0 a 4.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que E es un anillo heteroarilo de 5 miembros y s es un número entero de 0 a 4.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que E es un anillo heteroarilo de 6 miembros y s es un número entero de 0 a 4.

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que R<sup>1</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, donde cada uno de dichos radicales cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil

146

(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que R<sup>1</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-, donde cada uno de dichos radicales R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -CN.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)- y alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)- y alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-, donde cada uno de dichos radicales cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-, donde cada uno de dichos radicales aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-

C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-, donde cada uno de dichos radicales R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que cada uno de los restos alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)- mencionados anteriormente para cada uno de los radicales R<sup>5</sup> mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos halógeno.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que dicho R<sup>5</sup> y un radical R<sup>4</sup> o dos radicales R<sup>4</sup> se toman junto con E para formar un anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros), que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S o N(R<sup>6</sup>).

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que dicho anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) contiene al menos un átomo de oxígeno.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que dicho anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a dos grupos oxo (=O).

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que cada R<sup>2</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquénil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y alquínil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquénil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y alquínil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, halógeno, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que cada R<sup>2</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, donde cada uno de dichos radicales cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-,

perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que cada R<sup>4</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que  
5 consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, donde cada uno de dichos radicales -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil  
10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula I incluyen aquellos en los que cada R<sup>4</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que  
15 consiste en cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, donde cada uno de dichos radicales cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno a  
20 cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente, donde m es un número entero de 0 a 2.

25 Otras realizaciones de la presente invención incluyen cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente, donde m es 0.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente, donde m es 1.

30 Otras realizaciones de la presente invención incluyen cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente, donde m es 2.

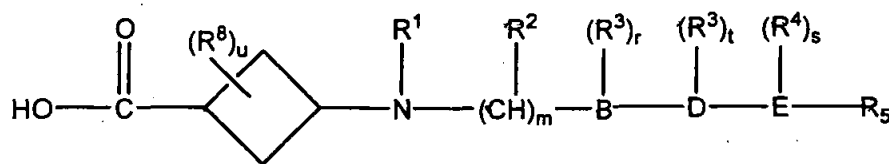
Otras realizaciones de la presente invención incluyen cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente, donde n es 0.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente, donde p es 1 y q es 1.

35 Una realización más preferida de cada una de las realizaciones

149

mencionadas anteriormente de la presente invención incluye compuestos en los que la fórmula I se representa por la fórmula Ia:



Ia

5        Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en los que D es un anillo heteroarilo de 5 miembros y m es 1.

       Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en los que D es un anillo heteroarilo de 6 miembros y m es 1.

       Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en  
10      los que D contiene al menos un átomo de nitrógeno.

       Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en los que D contiene al menos un átomo de oxígeno.

       Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en los que D contiene al menos un átomo de azufre.

15      Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en los que D se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo y oxadiazolilo.

       Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en  
20      los que B es fenilo.

       Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en los que B es un anillo heteroarilo de 6 miembros.

       Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en los que B contiene al menos un átomo de nitrógeno.

25      Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en los que B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo y oxadiazolilo.

       Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en  
30      los que E es fenilo.

       Otras realizaciones de los compuestos de fórmula Ia incluyen aquellos en

los que E es un anillo heteroarilo de 6 miembros.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que E es un anillo heteroarilo de 5 miembros.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que E se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo y oxadiazolilo.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, donde cada uno de dichos radicales aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-, donde cada uno de dichos radicales R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil- (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>5</sup> y un radical R<sup>4</sup> o dos radicales R<sup>4</sup> se toman juntos para formar un anillo

bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S o N(R<sup>6</sup>).

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que dicho anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a dos grupos oxo (=O).

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CN, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>1</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>1</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>1</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno y m es 1.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno y u es 1.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>2</sup> es hidrógeno, D es oxadiazol, R<sup>6</sup> es hidrógeno y m es 1.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que B es fenilo, D es un anillo heteroarilo de 5 miembros, E es fenilo y m es 1.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que B es un anillo heteroarilo de 6 miembros, D es un anillo heteroarilo de 5 miembros, E es fenilo y m es 1.

Otras realizaciones de los compuestos de fórmula la incluyen aquellos en los que B es fenilo, D es un anillo heteroarilo de 5 miembros, E es un anillo heteroarilo de 6 miembros, y m es 1.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen ácido 3-{5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-ilmetil}-amino)-*cis*-

- ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-({5-[3-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridin-2-ilmetil}-amino)-  
*cis*-ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilmetil}-amino)-  
5 *cis*-ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilmetil}-amino)-  
*cis*-ciclobutanocarboxílico;  
ácido cis-3-({4-[3-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencil}amino)ciclobutanocarboxílico;  
10 ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;  
ácido cis-3-({4-[5-(4-isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencil}amino)ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-{metil[4-(5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]amino}-*cis*-  
15 ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-{4-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-{4-[5-(3-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;  
20 ácido 3-{4-[5-(2-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-{3-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-{3-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
25 ciclobutanocarboxílico;  
hidrocloruro del ácido 3-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-  
bencilamino}-*cis*-ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-[(4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil)metil]-  
amino]-*cis*-ciclobutanocarboxílico; e  
30 hidrocloruro del ácido 3-{3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-  
bencilamino}-*cis*-ciclobutanocarboxílico.  
Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen ácido 3-{4-  
[5(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*trans*-ciclobutanocarboxílico;  
ácido 3-{4-[5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
35 ciclobutanocarboxílico;

153

ácido 3-{4-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[4-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

5 ácido 3-{3-[5-(3-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

10 ácido 3-[3-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[2-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[2-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino]-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

15 ácido 3-{4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico; y

ácido 3-(4-{5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-  
bencilamino)-*cis*-ciclobutanocarboxílico.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen ácidos  
20 (fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílicos de los siguientes  
compuestos individuales de fórmula I:

ácido 3-[4-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[4-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino]-  
ciclobutanocarboxílico;

25 ácido 3-[4-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino]-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[4-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[4-[5-(2-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino]-  
ciclobutanocarboxílico;

30 ácido 3-{3-[5-(2-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[3-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{3-[5-(3-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-  
ciclobutanocarboxílico;

35 ácido 3-{3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-

154-

ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{3-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-

ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{3-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-

5 ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[3-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[2-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{2-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-

ciclobutanocarboxílico;

10 ácido 3-[2-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-

ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[2-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-

ciclobutanocarboxílico;

15 ácido 3-{4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-

ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-

ciclobutanocarboxílico, y

ácido cis-3-({4-[3-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-

20 il]bencil}amino)ciclobutano ácido carboxílico.

ácido 3-{4-[5(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-

ciclobutanocarboxílico;

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen ácidos (fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridin-2-ilmetil)-amino)-ciclobutanocarboxílicos de los

25 siguientes compuestos individuales de fórmula I:

ácido 3-({5-[3-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridin-2-ilmetil)-amino)-*cis*-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamino}-ciclobutanocarboxílico; y

30 ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilmetil)-amino)-ciclobutanocarboxílico.

Otras realizaciones específicas de la presente invención incluyen compuestos de pirazinilo de fórmula I, por ejemplo:

35 ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-ilmetil)-amino)-ciclobutanocarboxílico.

Otras especies "B" de la presente invención incluyen, por ejemplo:

ácido 3-({6-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-5-metil-piridin-3-ilmetil}-amino)-ciclobutanocarboxílico;

5 ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-4-metil-piridin-2-ilmetil}-amino)-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-piridin-2-ilmetil}-amino)-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-pirazin-2-ilmetil}-amino)-ciclobutanocarboxílico;

10 ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilmetil}-amino)-ciclobutanocarboxílico; y

ácido 3-({2-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirimidin-5-ilmetil}-amino)-ciclobutanocarboxílico.

Otras especies "E" de la presente invención incluyen, por ejemplo:

15 ácido 3-{4-[5-(5-isobutil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico; y

ácido 3-{4-[5-(5-cloro-6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico.

Otras especies "D" de la presente invención incluyen, por ejemplo: ácido 3-{4-[2-(4-propil-fenil)-piridin-4-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico; y

20 ácido 3-[(5-{2-[4-(1,1,2,2,2-Pentafluoro-etoxi)-fenil]-tiazol-5-il}-piridin-2-ilmetil)-amino]-ciclobutanocarboxílico.

Una realización específica de los compuestos R<sup>1</sup> de la presente invención incluye los compuestos:

25 ácido 3-{4-[5(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-(acetil-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino)-ciclobutanocarboxílico;

30 ácido 3-(etoxicarbonil-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino)-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-(3-etil-1-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-ureido)-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-({4-[3-(4-bencil-5-trifluorometil-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-bencil}-fenilmetanosulfonilamino)-ciclobutanocarboxílico;

35 ácido 3-({4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metanosulfonil-

amino)-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-(ciclobutil-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino)-ciclobutanocarboxílico; y

ácido 3-(ciclopropilmetil-{4-[5-(6-etil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-bencil}-amino)-ciclobutanocarboxílico.

Una realización específica de los compuestos R<sup>2</sup> de la presente invención incluye el compuesto:

ácido (1-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etilamino)-ciclobutanocarboxílico.

Una realización específica de los compuestos R<sup>3</sup> de la presente invención incluye los compuestos:

ácido 3-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metil-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[3-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-metil-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{3-cloro-4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{3-ciano-4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico; y

ácido 3-[(4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil)metil]-amino)-ciclobutanocarboxílico.

Una realización específica de los compuestos R<sup>4</sup> de la presente invención incluye el compuesto:

ácido 3-{4-[5-(4-butiril-3-metil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico.

Una realización específica de los compuestos R<sup>5</sup> de la presente invención incluye los compuestos:

ácido 3-[4-(5-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino)-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(4-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico;

15

ácido 3-{4-[5-(4-etilsulfanil-fenil)-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-bencilamino}-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(4-benzoil-fenil)-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-bencilamino}-  
ciclobutanocarboxílico;

5 ácido 3-{4-[5-(3-cloro-4-metil-fenil)-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-bencilamino}-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-  
bencilamino}-ciclobutanocarboxílico;

10 ácido 3-{4-[5-[4-(1-ciano-ciclopentil)-fenil]-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-bencilamino}-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{5-[3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-{1,2,4}oxadiazol-5-il]-pirazin-2-ilmetil}-  
amino)-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-(metil-{5-[6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-2-ilmetil}-  
amino)-ciclobutanocarboxílico; y

15 ácido 3-{4-[5-(4-ciclohexiloxi-fenil)-{1,3,4}oxadiazol-2-il]-bencilamino}-  
ciclobutanocarboxílico.

Una realización específica de los compuestos de la presente invención en  
los que R<sup>5</sup> y un radical R<sup>4</sup> o dos radicales R<sup>4</sup> pueden tomarse junto con E para  
formar un anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) incluye los compuestos:

20 ácido 3-{4-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-  
bencilamino}-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(3-oxo-indan-5-il)-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-bencilamino}-  
ciclobutanocarboxílico; y

25 ácido 3-{6-[3-(2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-{1,2,4}oxadiazol-5-il]-piridin-  
3-ilmetil}-amino)-ciclobutanocarboxílico.

Una realización específica de los compuestos R<sup>6</sup> de la presente invención  
incluye el compuesto ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-  
bencilamino}-2,2-dimetil-ciclobutanocarboxílico.

Una realización específica de los compuestos de la presente invención  
30 donde m es cero (0) es ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-  
fenilamino}-ciclobutanocarboxílico.

Una realización específica de los compuestos de la presente invención  
donde m es 2 es ácido 3-(2-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-{1,2,4}oxadiazol-3-il]-fenil}-  
etilamino)-ciclobutanocarboxílico.

35 Cada una de las especies mencionadas anteriormente de la invención

incluye las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos o solvatos del compuesto mencionado anteriormente.

Esta invención también se refiere a un método para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), que sea eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal.

En una realización de este método, el crecimiento celular anormal es cáncer, incluyendo, pero sin limitación, mesotelioma, cánceres hepatobiliares (del conducto hepático y biliar), un tumor primario o secundario del SNC, un tumor cerebral primario o secundario (incluyendo tumores de la pituitaria, astrocitomas, meningiomas y meduloblastomas), cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumores endocrinos pancreáticos (tales como feocromocitoma, insulinoma, tumor productor de péptido intestinal vasoactivo, tumor de células de islotes y glucagonoma), tumores carcinoides, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no Hodgkins, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores de los vasos sanguíneos (incluyendo tumores benignos y malignos tales como hemangionas, hemangiosarcomas, hemangioblastomas y hemangiomas capilares lobulares) o una combinación de uno

o más de los cánceres anteriores.

Otra realización más específica de la presente invención se refiere a un cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de la cabeza o cuello, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la  
5 región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no Hodgkins, tumores del eje espinal, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En otra realización más específica de la presente invención, el cáncer se  
10 selecciona entre cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En otra realización de la presente invención, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna incluyendo, pero sin limitación,  
15 psoriasis, hipertrofia prostática benigna, reestenosis, trastorno de proliferación sinovial, retinopatía u otros trastornos neovasculares del ojo e hipertensión pulmonar de la médula ósea para uso en la reconstitución de células normales de cualquier tejido.

Esta invención también se refiere a un método para el tratamiento del  
20 crecimiento celular anormal en un mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de Fórmula I (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), junto con uno o más (preferiblemente de uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados entre el  
25 grupo que consiste en agentes anticancerosos tradicionales (tales como agentes de unión al ADN, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de la topoisomerasa e inhibidores de microtubulina), estatinas, radiación, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de telomerasa,  
30 modificadores de la respuesta biológica (tales como anticuerpos, inmunoterapia y peptidomiméticos), anti-hormonas, antiandrógenos, agentes de silenciamiento génico, agentes activadores de genes y agentes antivascuales, donde las cantidades del compuesto de Fórmula I junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de la combinación son eficaces en el tratamiento del crecimiento  
35 celular anormal.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de Fórmula I (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con un agente anticanceroso seleccionado entre el grupo que consiste en agentes anticancerosos tradicionales (tales como agentes de unión al ADN, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de la topoisomerasa e inhibidores de microtubulina), estatinas, radiación, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de telomerasa, modificadores de la respuesta biológica (tales como anticuerpos, inmunoterapia y peptidomiméticos), hormonas, anti-hormonas, antiandrógenos, agentes de silenciamiento génico, agentes activadores de genes y agentes antivascuales, donde las cantidades del compuesto de Fórmula I junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de la combinación son eficaces en el tratamiento de dicho trastorno hiperproliferativo.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I, como se ha definido anteriormente (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I, como se ha definido anteriormente (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con uno o más (preferiblemente de uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes anticancerosos tradicionales (tales como agentes de unión al ADN, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de la topoisomerasa e inhibidores de microtubulina), estatinas, radiación, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de telomerasa, modificadores de la respuesta biológica, hormonas, anti-hormonas, anti-andrógenos, agentes de silenciamiento génico, agentes activadores de genes y agentes antivascuales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde las cantidades del compuesto de Fórmula I y los agentes anticancerosos de la

161

combinación, cuando se consideran conjuntamente, son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de dicho crecimiento celular anormal.

En una realización de la presente invención, el agente anticanceroso usado junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento es un agente anti-angiogénesis.

Una realización más específica de la presente invención incluye combinaciones de los compuestos de Fórmula I con agentes anti-angiogénesis seleccionados entre inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE-2, inhibidores de PDGFR, inhibidores de la angiopoyetina, inhibidores de PKC $\beta$ , inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa II), integrinas (alfa-v/beta-3), inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2) e inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9).

Los inhibidores de VEGF preferidos incluyen, por ejemplo, Avastin (bevacizumab), un anticuerpos monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. of South San Francisco, California.

Otros agentes de señalización de VEGF incluyen CP-547.632 (Pfizer Inc., NY, USA), AG13736 (Pfizer Inc.), Vandetanib (Zactima), sorafenib (Bayer/Onyx), AEE788 (Novartis), AZD-2171, VEGF Trap (Regeneron/Aventis), vatalanib (también conocido como PTK-787, ZK-222584: Novartis & Schering AG como se describe en la Patente de Estados Unidos 6.258.812), Macugen (pegaptanib octasódico, NX-1838, EYE-001, Pfizer Inc./Gilead/Eyetech), IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); Neovastat (Aeterna); y Angiozyme (una ribozima sintética que escinde el ARNm produciendo VEGF1) y combinaciones de los mismos. En las Patentes de Estados Unidos N° 6.534.524 y 6.235.764, incorporándose las dos en su totalidad para todos los fines, se describen inhibidores de VEGF útiles en la práctica de la presente invención.

Los inhibidores de VEGFR particularmente preferidos incluyen CP-547.632, AG-13736, AG-28262, Vatalanib, sorafenib, Macugen y combinaciones de los mismos.

Se describen otros inhibidores de VEGFR, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos 6.492.383, expedida el 10 de diciembre de 2002, Patente de Estados Unidos 6.235.764 expedida el 22 de mayo de 2001, Patente de Estados Unidos 6.177.401 expedida el 23 de enero de 2001, Patente de Estados Unidos 6.395.734 expedida el 28 de mayo de 2002, Patente de Estados Unidos 6.534.524 (describe AG13736) expedida el 18 de marzo de 2003, Patente de Estados Unidos

5.834.504 expedida el 10 de noviembre de 1998, Patente de Estados Unidos 6.316.429 expedida el 13 de noviembre de 2001, Patente de Estados Unidos 5.883.113 expedida el 16 de marzo de 1999, Patente de Estados Unidos 5.886.020 expedida el 23 de marzo de 1999, Patente de Estados Unidos 5.792.783 expedida el 11 de agosto de 1998, Patente de Estados Unidos 6.653.308 expedida el 25 de noviembre de 2003, documento WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), documento WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), documento WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), documento WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), documento WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), documento WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999), y documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan como referencia en su totalidad.

Los inhibidores de PDGFr incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Publicación de Patente Internacional número WO 01/40217, publicada el 7 de junio de 2001 y la Publicación de Patente Internacional número WO 2004/020431, publicada el 11 de marzo de 2004, cuyo contenido se incorpora en su totalidad para todos los fines.

Los inhibidores de PDGFr preferidos incluyen CP-673.451 y CP-868.596 de Pfizer y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los inhibidores de TIE-2 incluyen bencimidazoles y piridinas de GlaxoSmithKline que incluyen GW-697465A, tales como los descritos en las Publicaciones de Patente Internacionales WO 02/044156 publicada el 6 de junio de 2002, WO 03/066601 publicada el 14 de agosto de 2003, WO 03/074515 publicada el 12 de septiembre de 2003, WO 03/022852 publicada el 20 de marzo de 2003 y WO 01/37835 publicada el 31 de mayo de 2001. Otros inhibidores de TIE-2 incluyen productos biológicos de Regeneron tales como los descritos en la Publicación de Patente Internacional WO 09/611269 publicada el 18 de abril de 1996, AMG-386 de Amgen y pirrolopirimidinas de Abbott tales como A-422885 y BSF-466895 descritos en las Publicaciones de Patente Internacionales WO 09/955335, WO 09/917770, WO 00/075139, WO 00/027822, WO 00/017203 y WO 00/017202.

En otra realización más específica de la presente invención, el agente anticanceroso usado junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento es un agente contra la angiogénesis que es una proteína quinasa C  $\beta$  tal como enzastaurin, midostaurin, perifosina, derivado de estaurosporina (tal como RO318425, RO317549, RO318830 o

RO318220 (Roche)), teprenona (Selbex) y UCN-01 (Kyowa Hakko).

Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles que pueden usarse junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen CELEBREX™ (celecoxib), parecoxib, deracoxib, ABT-963, COX-189 (Lumiracoxib), BMS 347070, RS 57067, NS-398, Bextra (valdecoxib), Vioxx (rofecoxib), SD-8381, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoil-fenil)-1H-pirrol, 2-(4-etoxifenil)-4-metil-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 y Arcoxia (etoricoxib). Además, en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos N° 10/801.446 y 10/801.429, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad para todos los fines, se describen inhibidores de COX-II.

En una realización específica de interés particular, el agente antitumoral es celecoxib como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.466.823, cuyo contenido se incorpora como referencia en su totalidad para todos los fines.

En otra realización, el agente antitumoral es deracoxib como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.521.207, cuyo contenido se incorpora como referencia en su totalidad para todos los fines.

Otros inhibidores antiangiogénicos útiles usados junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que inhiben de manera no selectiva las enzimas que producen prostaglandinas (ciclooxigenasa I y II), reduciendo de esta manera los niveles de prostaglandinas. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, Aposyn (exisulind), Salsalato (Amigesic), Diflunisal (Dolobid), ibuprofeno (Motrin), Ketoprofeno (Orudis), Nabumetona (Relafen), Piroxicam (Feldene), Naproxeno (Aleve, Naprosyn), Diclofenac (Voltaren), Indometacina (Indocin), Sulindac (Clinoril), Tolmetin (Tolectin), Etodolac (Lodine), Ketorolac (Toradol), Oxaprozin (Daypro) y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa no selectivos preferidos incluyen ibuprofeno (Motrin), nuprin, naproxeno (Aleve), indometacina (Indocin), nabumetona (Relafen) y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de MMP incluyen ABT-510 (Abbott), ABT 518 (Abbott), Apratastat (Amgen), AZD 8955 (AstraZeneca), Neovostat (AE-941), COL 3 (CollaGenex Pharmaceuticals), hclato de doxiciclina, MPC 2130 (Myriad) y PCK 3145 (Procyon).

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretin, angiostatina, aplidina, cilengitida, COL-3, combretastatina A-4, endostatina, fenretinida, halofuginona,

Panzem (2-metoxiestradiol), rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, talidomida, ukrain, Vitaxin (alfa-v/beta-3 integrina) y ácido zoledrónico.

En otra realización, el agente anticanceroso es un denominado inhibidor de la transducción de señales. Estos inhibidores incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos, y moléculas antisentido. Los inhibidores de la transducción de señales incluyen inhibidores de quinasa tales como inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa. Estos inhibidores pueden ser anticuerpos o inhibidores de molécula pequeña. Más específicamente, los inhibidores de la transducción de señales incluyen inhibidores de la farnesil proteína transferasa, inhibidor de EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, inhibidores de IGF1R, MEK, inhibidores de c-Kit, inhibidores de FLT-3, inhibidores de K-Ras, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de JAK, inhibidores de STAT, inhibidores de Raf quinasa, inhibidores de Akt, inhibidores de mTOR, inhibidores de P70S6 quinasa e inhibidores de la ruta WNT y los denominados inhibidores de quinasa multidirigidos.

En otra realización, el agente anticanceroso inhibidor de la transducción de señales es un inhibidor de la farnesil proteína transferasa. Los inhibidores de la farnesil proteína transferasa incluyen los compuestos descritos y reivindicados en la Patente de Estados Unidos 6.194.438, expedida el 27 de febrero de 2002; Patente de Estados Unidos 6.258.824, expedida el 10 de julio de 2001; Patente de Estados Unidos 6.586.447, expedida el 1 de julio de 2003; Patente de Estados Unidos 6.071.935, expedida el 6 de Junio de 2000; y Patente de Estados Unidos 6.150.377, expedida el 21 de noviembre de 2000. Otros inhibidores de la farnesil proteína transferasa incluyen AZD-3409 (AstraZeneca), BMS-214662 (Bristol-Myers Squibb), Lonafarnib (Sarasar) y RPR-115135 (Sanofi-Aventis). Cada una de las solicitudes de patentes y solicitudes de patentes provisionales anteriores se incorporan en esta memoria en su totalidad como referencia.

En otra realización, el agente anticanceroso inhibidor de la transducción de señales es un inhibidor de GARF. Los inhibidores de GARF preferidos (inhibidores de glicinamida ribonucleótido formiltransferasa) incluyen AG-2037 (pelitrexol) de Pfizer y sus sales farmacéuticamente aceptables. En la Patente de Estados Unidos Nº 5.608.082 que se incorpora en su totalidad para todos los fines, se describen inhibidores de GARF útiles en la práctica de la presente invención.

En otra realización, los agentes anticancerosos inhibidores de la transducción de señales usados junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen inhibidores de

169

ErbB-1 (EGFr) tales como Iressa (gefitinib, AstraZeneca), Tarceva (erlotinib u OSI-774, OSI Pharmaceuticals Inc.), Erbitux (cetuximab, Imclone Pharmaceuticals, Inc.), Matuzumab (Merck AG), Nimotuzumab, Panitumumab (Abgenix/Amgen), Vandetanib, hR3 (York Medical and Center for Molecular Immunology), TP-38  
5 (IVAX), proteína de fusión EGFR, vacuna de EGF, inmunoliposomas anti-EGFr (Hermes Biosciences Inc.) y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de EGFr preferidos incluyen Iressa (gefitinib), Erbitux, Tarceva y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el agente anticanceroso inhibidor de la transducción de  
10 señales se selecciona entre inhibidores del receptor pan erb o inhibidores del receptor ErbB2, tales como CP-724.714, PF-299804, CI-1033 (canertinib, Pfizer, Inc.), Herceptin (trastuzumab, Genentech Inc.), Omnitarg (2C4, pertuzumab, Genentech Inc.), AEE-788 (Novartis), GW-572016 (lapatinib, GlaxoSmithKline), Pelitinib (HKI-272), BMS-599626, PKI-166 (Novartis), dHER2 (HER2 Vaccine,  
15 Corixa y GlaxoSmithKline), Osidem (IDM-1), APC8024 (HER2 Vaccine, Dendreon), anticuerpo biespecífico anti-HER2/neu (Decof Cancer Center), B7.her2.IgG3 (Agensys), AS HER2 (Research Institute for Rad Biology & Medicine), anticuerpos biespecíficos trifuncionales (University of Munich) y mAB AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc) y mAB 2B-1 (Chiron) y combinaciones de los mismos.

20 Los agentes antitumorales con selectividad por erb preferidos incluyen Herceptin, TAK-165, CP-724.714, ABX-EGF, HER3 y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores preferidos del receptor pan erb incluyen GW572016, PF-299804, Pelitinib, Omnitarg y combinaciones de los mismos.

25 Otros inhibidores de erbB2 incluyen los descritos en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), Patente de Estados Unidos  
30 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996) y Patente de Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999), incorporándose todos ellos como referencia en su totalidad. También se describen inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención en las Patentes de Estados Unidos N° 6.465.449 y 6.284.764, y en la Solicitud Internacional N° WO 2001/98277, incorporándose todas  
35 ellas como referencia en su totalidad.

Se ha mostrado que otros compuestos diferentes, tales como derivados de estireno, también tienen propiedades inhibitoras de tirosina-quinasa, y algunos inhibidores de tirosina-quinasa se han identificado como inhibidores del receptor erbB2. Se describen otros inhibidores de erbB2 en las publicaciones de patente europeas EP 566.226 A1 (publicada el 20 de octubre de 1993), EP 602,851 A1 (publicada el 22 de junio de 1994), EP 635,507 A1 (publicada el 25 de enero de 1995), EP 635.498 A1 (publicada el 25 de enero de 1995) y EP 520.722 A1 (publicada el 30 de diciembre de 1992). Estas publicaciones se refieren a ciertos derivados bicíclicos, en particular a derivados de quinazolina que poseen propiedades anticancerosas debidas a sus propiedades inhibitoras de tirosina quinasa. Además, la solicitud de patente internacional WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre, 1992), se refiere a algunos compuestos de arilo y heteroarilo bis-mono y bicíclicos como inhibidores de tirosina-quinasa que son útiles en la inhibición de la proliferación celular anormal. Las solicitudes de Patente Internacional WO 96/16960 (publicada el 6 de junio de 1996), WO 96/09294 (publicada el 6 de marzo de 1996), WO 97/30034 (publicada el 21 de agosto de 1997), WO 98/02434 (publicada el 22 de enero de 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero de 1998), y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero de 1998), se refieren también a derivados bicíclicos heteroaromáticos sustituidos como inhibidores de tirosina quinasas que son útiles para el mismo propósito. Otras solicitudes de patentes que se refieren a compuestos anticancerosos son la solicitud de patente internacional WO 00/44728 (publicada el 3 de agosto de 2000), EP 1029853A1 (publicada el 23 de agosto de 2000) y WO 01198277 98277 (publicada el 12 de diciembre de 2001), las cuales se incorporan todas en la presente memoria en su totalidad como referencia.

En otra realización, el agente anticanceroso inhibidor de la transducción de señales es un inhibidor de IGF1R. Los anticuerpos contra IGF1R específicos (tales como CP-751871) que pueden usarse en la presente invención incluyen los descritos en la Solicitud de Patente Internacional N° WO 2002/053596, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

En otra realización, el agente anticanceroso inhibidor de la transducción de señales es un inhibidor de MEK. Los inhibidores de MEK incluyen el inhibidor de MEK1/2 PD325901 de Pfizer, el inhibidor de MEK ARRY-142886 de Array Biopharma y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el agente anticanceroso inhibidor de la transducción de

señales es un inhibidor de mTOR. Los inhibidores de mTOR incluyen everolimus (RAD001, Novartis), zotarolimus, temsirolimus (CCI-779, Wyeth), AP 23573 (Ariad), AP23675, Ap23841, Tafa 93, rapamicina (sirolimus) y combinaciones de los mismos.

5 En otra realización, el agente anticanceroso inhibidor de la transducción de señales es un inhibidor de Aurora 2 tal como VX-680 y derivados del mismo (Vertex), R 763 y derivados del mismo (Rigel) y ZM 447439 y AZD 1152 (AstraZeneca), o inhibidores de la Checkpoint quinasa 1/2 tales como XL844 (Exelixis).

10 En otra realización, el agente anticanceroso inhibidor de la transducción de señales es un inhibidor de Akt (Proteína quinasa B) tal como API-2, perifosina y RX-0201.

Los inhibidores de quinasa multidirigidos preferidos incluyen Sutent, (SU-11248), descrito en la Patente de Estados Unidos Nº 6.573.293 (Pfizer, Inc, NY, Estados Unidos) y mesilato de imatinib (Gleevec).

Además, otros agentes anticancerosos dirigidos incluyen los inhibidores de raf sorafenib (BAY-43-9006, Bayer/Onyx), GV-1002, ISIS-2503, LE-AON y GI-4000.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente invención junto con inhibidores del ciclo celular tales como los inhibidores de CDK2  
20 ABT-751 (Abbott), AZD-5438 (AstraZeneca), Alvocidib (flavopiridol, Aventis), BMS-387,032 (SNS 032 Bristol Myers), EM-1421 (Erimos), indisulam (Esai), seliciclib (Ciclacel), BIO 112 (Onc Bio), UCN-01 (Kyowa Hakko) y AT7519 (Astex Therapeutics) e inhibidores de CDK multidirigidos PD0332991 y AG24322.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente  
25 invención junto con inhibidores de la telomerasa tales como inmunoterapia con linfocitos B transgénicos (Cosmo Bioscience), GRN 163L (Geron), GV1001 (Pharmexa), RO 254020 (y derivados del mismo) y ácido diazafilónico.

Los modificadores de la respuesta biológica (tales como anticuerpos, agentes inmunoterapéuticos y peptidomiméticos), son agentes que modulan  
30 mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejidos para hacer que tengan actividad antitumoral.

Los agentes inmunológicos, incluyendo los interferones y muchos otros agentes potenciadores inmunes que pueden usarse en terapia de combinación con  
35 compuestos de fórmula I, opcionalmente con uno o más agentes distintos incluyen,

68

pero sin limitación, interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, interferón gamma-1b (Actimmune) o interferón gamma-n1, PEG Intron A, y combinaciones de los mismos. Otros agentes incluyen agonistas de interleuquina 2 (tales como aldesleukin, BAY-50-4798, Ceplene

5 (dihidrocloreto de histamina), EMD-273063, MVA-HPV-IL2, HVA-Muc-1-IL2, interleuquina 2, teceleukin y Virulizin), Ampligen, Canvaxin, CeaVac (CEA), denileukin, filgrastim, Gastrimmune (G17DT), gemtuzumab ozogamicin, Glutoxim (BAM-002), vacuna GMK (Progenics), inhibidores de Hsp 90 (tales como HspE7 de Stressgen, AG-858, KOS-953, MVJ-1-1 y STA-4783), imiquimod, krestin

10 (polisacárido K), lentinan, Melacine (Corixa), MelVax (mitumomab), molgramostim, Oncophage (HSPPC-96), OncoVAX (incluyendo OncoVAX-CL y OncoVAX-Pr), oregovomab, sargramostim, sizofiran, tasonermin, TheraCys, thymalfasin, pemtumomab (Y-muHMFG1), picibanil, Provenge (Dendreon), ubenimex, WF-10 (Immunokine), Z-100 (Ancer-20 de Zeria), Lenalidomida (REVIMID, Celegene),

15 Thalomid (talidomida) y combinaciones de los mismos.

También pueden utilizarse agentes anticancerosos capaces de potenciar respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos contra CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos) y otros agentes capaces de bloquear CTLA4, tales como MDX-010 (Medarex) y compuestos de CTLA4 descritos en la Patente de Estados

20 Unidos No. 6.682.736. Otros anticuerpos específicos contra CTLA4 que pueden usarse en la presente invención incluyen los descritos en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998) y la Patente de Estados Unidos N° 6.682.736, incorporándose ambas en este documento como referencia en su totalidad.

25 En otra realización de la presente invención, el agente anticanceroso usado junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento es un antagonista de CD20. Los antagonistas de anticuerpos específicos contra CD20 que pueden usarse en la presente invención incluyen rituximab (Rituxan), Zevalin (Ibritumomab tiuxetan), Bexxar (131-I-tositumomab),

30 Belimumab (LymphoStat-B), HuMax-CD20 (HuMax, Genmab), R 1594 (Roche Genentech), TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals) y Ocrelizumab (PRO 70769).

En otra realización de la presente invención, el agente anticanceroso usado junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento es un antagonista de CD40. Los antagonistas específicos del

35 anticuerpo CD40 que pueden usarse en la presente invención incluyen CP-870893,

CE-35593 y los descritos en la Solicitud de Patente Internacional N° WO 2003/040170 que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Otros antagonistas de CD40 incluyen ISF-154 (Ad-CD154, Tragen), toralizumab, CHIR 12.12 (Chiron), SGN 40 (Seattle Genetics) y ABI-793 (Novartis).

5 En otra realización de la presente invención, el agente anticanceroso usado junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento es un antagonista del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFr o c-MET).

10 Los agentes inmunosupresores útiles junto con los compuestos de Fórmula I incluyen epratuzumab, alemtuzumab, daclizumab, lenograstim y pentostatina (Nipent o Coforin).

La invención también se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I junto con agentes terapéuticos hormonales, anti-hormonales, anti-andrógenos tales como anti-estrógenos incluyendo, pero sin limitación, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, 15 lasofoxifeno, letrozol (Femara, Novartis), anti-andrógenos tales como bicalutamida, finasterida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)-propionanilida, bicalutamida) y combinaciones de los mismos.

La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente 20 invención junto con terapia hormonal incluyendo, pero sin limitación, exemestano (Aromasin, Pfizer Inc.), Abarelix (Praecis), Trelstar, anastrozol (Arimidex, AstraZeneca), Atamestano (Biomed-777), Atrasentan (Xinlay), Bosentan, Casodex (AstraZeneca), doxercalciferol, fadrozol, formestano, goserelina (Zoladex, AstraZeneca), Histrelin (acetato de histrelina), letrozol, leuprorelina (Lupron o 25 Leuplin, TAP/Abbott/Takeda), citrato de tamoxifeno (tamoxifeno, Nolvadex, AstraZeneca) y combinaciones de los mismos.

La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con agentes de silenciamiento génico o agentes activadores de genes tales como inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) tales como el ácido 30 suberolanilida hidroxámico (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipéptido (FR901228 o FK228), G2M-777, MS-275, butirato de pivaloiloimetilo y PXD-101.

La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con agentes para terapia génica tales como Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, un compuesto que expresa TNFalfa en respuesta a 35 radioterapia) y RB94 (Baylor College of Medicine).

La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con ribonucleasas tales como Onconase (ranpirnase).

La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con oligonucleótidos antisentido tales como el inhibidor antisentido de bcl-2 Genasense (Oblimersen, Genta).

La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con proteosómicos tales como PS-341 (MLN-341) y Velcade (bortezomib).

La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con agentes antivasculares tales como Combretastatin A4P (Oxigene).

La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con agentes citotóxicos tradicionales que incluyen agentes de unión al ADN, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de la topoisomerasa e inhibidores de microtubulina.

Los inhibidores de la topoisomerasa I útiles en las realizaciones de combinación de la presente invención incluyen 9-aminocamptotecina, belotecan, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecan, edotecarina, exatecan (Daiichi), gimatecan, 10-hidroxycamptotecina, irinotecan HCl (Camptosar), lurtotecan, Orathecin (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecan y combinaciones de los mismos.

Los derivados de camptotecina tienen un interés particular en las realizaciones de combinación de la invención e incluyen camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan, SN-38, edotecarina, topotecan y combinaciones de los mismos.

Un inhibidor de la topoisomerasa I particularmente preferido es irinotecan HCl (Camptosar).

Los inhibidores de la topoisomerasa II útiles en las realizaciones de combinación de la presente invención incluyen aclarubicina, adriamicina, amonafide, amrubicina, annamicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, etopósido, idarubicina, galarubicina, hidroxycarbamida, nemorubicina, novantrona (mitoxantrona), pirarubicina, pixantrona, procarbazona, rebecamicina, sobuzoxano, taflupósido, valrubicina y Zinecard (dexrazoxano).

Los inhibidores de la topoisomerasa II particularmente preferidos incluyen epirubicina (Ellence), doxorubicina, daunorubicina, idarubicina y etopósido.

Los agentes alquilantes que pueden usarse en terapia de combinación con

71

los compuestos de fórmula I, opcionalmente con uno o más agentes distintos, incluyen, pero sin limitación, N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquone, brostalicina, bendamustina, busulfan, carboquone, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina, mafosfamida, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxatrona, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa y compuestos alquilantes coordinados con platino tales como cisplatino, Paraplatino (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatin (oxaliplatino, Sanofi), estreptozocina o satrplatino y combinaciones de los mismos.

10 Los agentes alquilantes particularmente preferidos incluyen Eloxatin (oxaliplatino).

Los antimetabolitos que pueden usarse en terapia de combinación con los compuestos de fórmula I, opcionalmente con uno o más agentes distintos incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dihidrofolato reductasa (tales como metotrexato y NeuTrexin (trimetresato glucuronato)), antagonistas de purina (tales como ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 6-tioguanina, cladribina, clofarabina (Clolar), fludarabina, nelarabina y raltitrexed), antagonistas de pirimidina (tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Alimta (premetrexed disódico, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda), arabinósido de citosina, Gemzar (gemcitabina, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel o Uforal e incluyendo la combinación TS-1 de tegafur, gimestat y otostat), doxifluridina, carmofur, citarabina (incluyendo ocfosfato, fosfato estearato, formas de liberación sostenida y liposomales), enocitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina y etinilcitidina) y otros antimetabolitos tales como eflornitina, hidroxiurea, leucovorin, nolatrexed (Thymitaq), triapina, trimetrexato o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea Nº 239362 tal como el ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el agente anticanceroso es un inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) tal como AG-014699, ABT-472, INO-1001, KU-0687 y GPI 18180.

Los inhibidores de microtubulina que pueden usarse en terapia de combinación con los compuestos de fórmula I, opcionalmente con uno o más agentes distintos incluyen, pero sin limitación, ABI-007, Albendazol, Batabulin, CPH-82, EPO 906 (Novartis), discodermolida (XAA-296), Vinfunine y ZD-6126 (AstraZeneca).

Los antibióticos que pueden usarse en la terapia de combinación con compuestos de fórmula I, opcionalmente con uno o más agentes distintos incluyen, pero sin limitación, antibióticos intercalantes tales como actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, neocarzinostatina (Zinostatin), peplomicina y combinaciones de los mismos.

Las sustancias antitumorales de origen vegetal (también conocidas como inhibidores del huso mitótico) que pueden usarse en la terapia de combinación con compuestos de fórmula I, opcionalmente con uno o más agentes distintos incluyen, pero sin limitación, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine), docetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (incluyendo Taxoprexin, un conjugado de DHA/paclitaxel) y combinaciones de los mismos.

Los compuestos coordinados con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, oxaliplatino (Eloxatin), Satraplatino (JM-216) y combinaciones de los mismos.

Los agentes citotóxicos particularmente preferidos incluyen Camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatin), Taxotere y combinaciones de los mismos.

Otros agentes antitumorales incluyen alitretinoína, l-asparaginasa, AVE-8062 (Aventis), calcitriol (derivado de Vitamina D), Canfosfamida (Telcyta, TLK-286), Cotara (131I chTNT 1/b), DMXAA (Antisoma), exisulind, ácido ibandronico, Miltefosina, NBI-3001 (IL-4), pegaspargasa, RSR13 (efaproxiral), Targretin (bexaroteno), tazaroteno (derivado de Vitamina A), Tesmilifeno (DPPE), Theratope, tretinoína, Trizaone (tirapazamina), Xcytrin (motexafin gadolinio) y Xyotax (poliglutamato paclitaxel) y combinaciones de los mismos.

En otra realización de la presente invención, pueden usarse estatinas junto con un compuesto de Fórmula I y composiciones farmacéuticas. Las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en Atorvastatina (Lipitor, Pfizer Inc.), Provastatina (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatina (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatina (Lescol, Novartis), Cerivastatina (Baycol, Bayer), Rosuvastatina (Crestor, AstraZeneca), Lovostatina y Niacina (Advicor, Kos Pharmaceuticals), derivados y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, la estatina se selecciona entre el grupo que consiste en Atovorstatina y Lovastatina, derivados y combinaciones de los mismos.

Otros agentes útiles como agentes antitumorales incluyen Caduet, Lipitor y torcetrapib.

Otra realización de la presente invención de interés particular se refiere a un método para el tratamiento del cáncer de mama en un ser humano que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de Fórmula I (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), junto con uno o más (preferiblemente de uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados entre el grupo que consiste en trastuzumab (Herceptin), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, capecitabina (Xeloda), gemcitabina (Gemzar), vinorelbina (Navelbine), exemestano (Aromasin), letrozol (Femara) y anastrozol (Arimidex).

Otra realización de la presente invención de interés particular se refiere a un método para el tratamiento del cáncer colorrectal en un ser humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de Fórmula I (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), junto con uno o más (preferiblemente de uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados entre el grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), irinotecan HCl (Camptosar), bevacizumab (Avastin), cetuximab (Erbix), oxaliplatino (Eloxatin), premetrexed disódico (Alimta), vatalanib (PTK-787), Sutent, AG-13736, SU-14843, PD-325901, Tarceva, Iressa, Pelitinib Lapatinib, Mapatumumab, Gleevec, BMS 184476, CCI 779, ISIS 2503, ONYX 015 y Flavopiridol, donde las cantidades del compuesto de Fórmula I junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de la combinación son eficaces en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Otra realización de la presente invención de interés particular se refiere a un método para el tratamiento del carcinoma de células renales en un ser humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de Fórmula I (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), junto con uno o más (preferiblemente de uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados entre el grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), interferón alfa, interleuquina-2, bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), talidomida, cetuximab (Erbix), vatalanib (PTK-787), Sutent, AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa Lapatinib y Gleevec, donde las cantidades del compuesto de Fórmula I junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de la combinación

son eficaces para tratar el carcinoma de células renales.

Otra realización de la presente invención de interés particular se refiere a un método para el tratamiento de un melanoma en un ser humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de Fórmula I (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), junto con uno o más (preferiblemente de uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados entre el grupo que consiste en interferón alfa, interleuquina-2, temozolomida, docetaxel (Taxotere), paclitaxel, DTIC, PD-325901, Axitinib, bevacizumab (Avastin), talidomida, sorafanib, vatalanib (PTK-787), Sutent, CpG-7909, AG-13736, Iressa Lapatinib y Gleevec, donde las cantidades del compuesto de Fórmula I junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de la combinación son eficaces en el tratamiento de melanomas.

Otra realización de la presente invención de interés particular se refiere a un método para el tratamiento del cáncer de pulmón en un ser humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de Fórmula I (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), junto con uno o más (preferiblemente de uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados entre el grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, premetrexed disódico (Alimta), Tarceva, Iressa y Paraplatin (carboplatino), donde las cantidades del compuesto de Fórmula I junto con las cantidades de los agentes anticancerosos de la combinación son eficaces en el tratamiento del cáncer de pulmón.

En una realización preferida, puede usarse radiación junto con un compuesto de Fórmula I y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. La radiación puede administrarse de diversas formas. Por ejemplo, la radiación puede ser de naturaleza electromagnética o en forma de partículas. La radiación electromagnética útil en la práctica de esta invención incluye, pero sin limitación, rayos x y rayos gamma. En una realización preferida, en la práctica de esta invención pueden usarse rayos x de supervoltaje (rayos  $x \geq 4$  MeV). La radiación en forma de partículas útil en la práctica de esta invención incluye, pero sin limitación, haces de electrones, haces de fotones, haces de neutrones, partículas alfa y mesones pi negativos. La radiación puede administrarse usando aparatos y métodos de tratamiento radiológico convencionales, y por métodos

intraoperatorios y estereotácticos. Puede encontrarse un análisis adicional en relación con los tratamientos de radiación adecuados para uso en la práctica de esta invención en Steven A. Leibel et al., Textbook of Radiation Oncology (1998) (publ. W. B. Saunders Company), y particularmente en los capítulos 13 y 14. La radiación también puede administrarse por otros métodos tales como la liberación dirigida, por ejemplo por "semillas" radiactivas o por liberación sistémica de conjugados radiactivos dirigidos. J. Padawer et al., Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7:347-357 (1981). En la práctica de esta invención pueden usarse otros métodos de administración de radiación.

La cantidad de radiación administrada en el volumen de tratamiento deseado puede ser variable. En una realización preferida, la radiación puede administrarse en una cantidad eficaz para producir la detención o regresión del cáncer, junto con un compuesto de Fórmula I y composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

En una realización más preferida, la radiación se administra en fracciones de al menos aproximadamente 1 Gray (Gy) al menos una vez un día sí y otro no en un volumen de tratamiento, aún más preferiblemente la radiación se administra en fracciones de al menos aproximadamente 2 Gray (Gy) al menos una vez al día en un volumen de tratamiento, incluso más preferiblemente la radiación se administra en fracciones de al menos aproximadamente 2 Gray (Gy) al menos una vez al día en un volumen de tratamiento durante cinco días consecutivos por semana.

En una realización más preferida, la radiación se administra en fracciones de 3 Gy un día sí y otro no, tres veces por semana en un volumen de tratamiento.

En otra realización más preferida, se administra un total de al menos aproximadamente 20 Gy, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 30 Gy, aún más preferiblemente al menos aproximadamente 60 Gy de radiación a un hospedador que lo necesita.

En una realización más preferida de la presente invención, se administran 14 Gy de radiación.

En otra realización más preferida de la presente invención, se administran 10 GY de radiación.

En otra realización más preferida de la presente invención, se administran 7 GY de radiación.

En una realización más preferida, se administra radiación al cerebro entero del hospedador, donde el hospedador se está tratando un cáncer metastásico.

Además, la invención proporciona un compuesto de la presente invención solo o combinado con uno o más productos auxiliares, p. ej., un producto  
5 seleccionado del grupo que consiste en Filgrastim (Neupogen), ondansetrón (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o sus combinaciones.

Esta invención también se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes de tipo I, lupus,  
10 lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria infantil, lesión por isquemia y reperusión y glomerulonefritis), estados alérgicos (tales como asma y  
15 dermatitis atópica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección asociada con inflamación (tal como inflamación vírica (incluyendo influenza y hepatitis) y síndrome de Guillian-Barre), bronquitis crónica, xenotrasplante, rechazo de tejidos trasplantados (crónico y agudo), rechazo de trasplante de órganos (crónico y agudo), aterosclerosis, reestenosis (incluyendo, pero sin limitación, reestenosis  
20 después de la inserción de un globo y/o una vía), enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis), esclerodermia, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad de Alzheimer, en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo  
25 (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), que sea eficaz en el tratamiento de la enfermedad o afección.

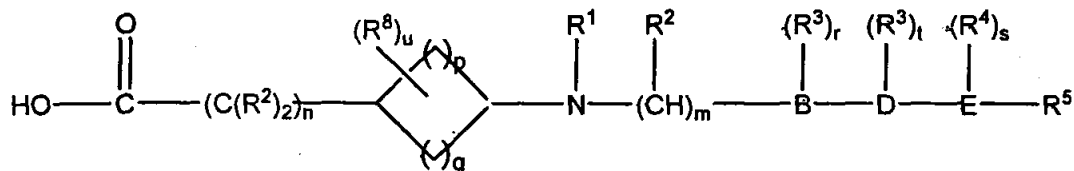
En una realización de este método, la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis juvenil, psoriasis, lupus  
30 eritematoso sistémico y osteoartritis.

En otra realización más específica de este método, la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide y osteoartritis.

En otra realización de este método, la enfermedad o afección se selecciona  
35 entre el grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma,

síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, aterosclerosis, esclerosis múltiple y esclerodermia.

Otra realización de la invención es un método para preparar los compuestos de fórmula I



5

I

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

10 D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

E se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

R<sup>1</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-R<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

25 cada R<sup>2</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)- R<sup>2</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -

30

CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

5 cada R<sup>3</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 cada R<sup>4</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

15 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>5</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

25 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

30 donde cada uno de dichos radicales cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

35 donde cada uno de dichos radicales aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-R<sup>5</sup>

MA

puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

5 donde cada uno de dichos radicales R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 donde cada uno de los restos alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)- mencionados anteriormente para cada uno de los radicales R<sup>5</sup> mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos halógeno;

15 opcionalmente dicho radical R<sup>5</sup> y un radical R<sup>4</sup> o dos radicales R<sup>4</sup> pueden tomarse junto con E para formar un anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S o N(R<sup>6</sup>);

donde dicho anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a dos grupos oxo (=O);

cada R<sup>6</sup> es un enlace o un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -CN y perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 cada R<sup>7</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

25 cada R<sup>8</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -CN, -NH(R<sup>9</sup>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados entre el grupo que consiste en perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -O(R<sup>9</sup>) y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

30 cada R<sup>9</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

35 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>9</sup>

está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

5 cada R<sup>10</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

k es un número entero de 0 a 2;

cada uno de m y n es independientemente un número entero de 0 a 3;

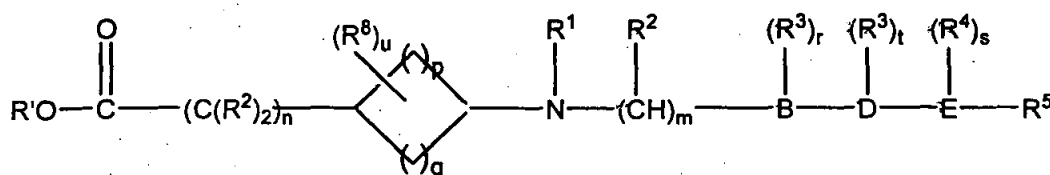
p es un número entero de 1 a 2;

10 q es un número entero de 0 a 2; y

cada uno de r, s, t y u es independientemente un número entero de 0 a 4,

comprendiendo el método:

hidrólisis de un compuesto de fórmula II



II

15

donde R' es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y B, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, m, n, p, q, r, s, t y u son como se han definido para la fórmula I.

"Crecimiento celular anómalo", tal como se usa en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (p. ej., pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o mediante la sobreexpresión de la tirosina-quinasa de un receptor; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación aberrante de una tirosina-quinasa; y (4) cualquier tumor que prolifera mediante tirosina quinasa de tipo receptor.

El término "tratar", como se emplea en este documento, a no ser que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o estado al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o estado. El término "tratamiento", como se emplea en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar tal y como se ha definido

30

781

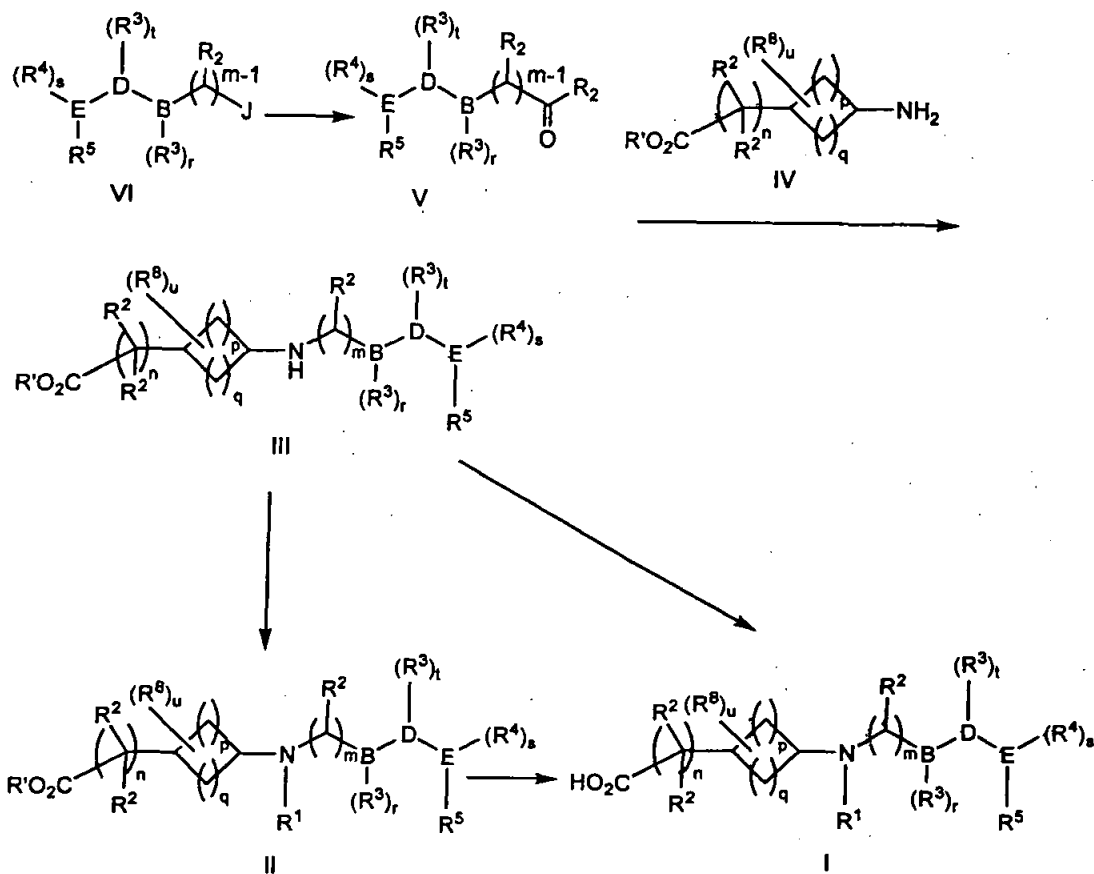
"tratar" inmediatamente más arriba.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención (I y Ia) se preparan fácilmente de acuerdo con métodos sintéticos con los que estarán familiarizados los especialistas en la técnica. El Esquema 1 ilustra una secuencia sintética general para preparar compuestos de la presente invención donde, a menos que se indique otra cosa, B, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, m, n, r, s, t, y u y las fórmulas estructurales I y Ia en los esquemas de reacción y en el análisis siguiente son como se han definido anteriormente.

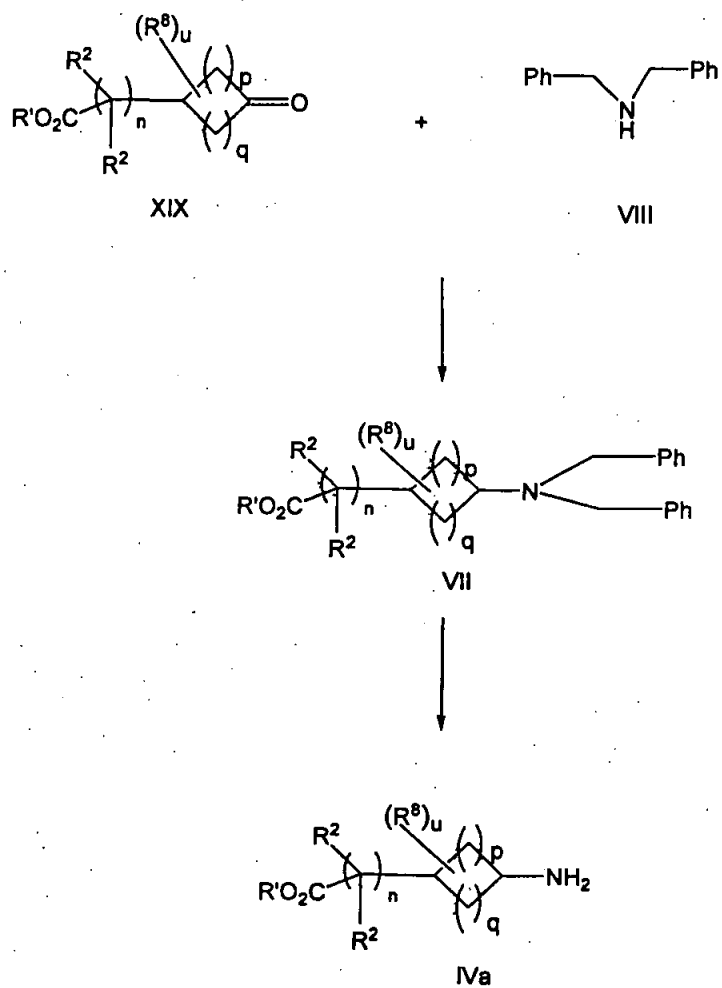
182

**Esquema 1**



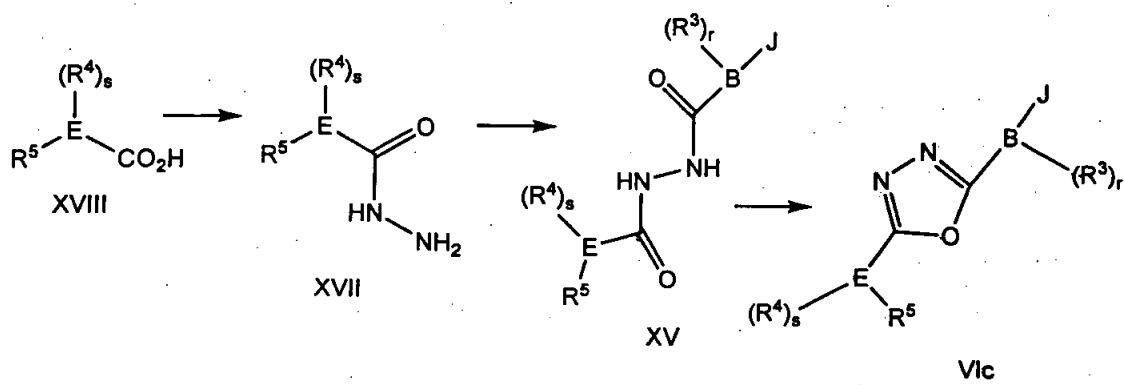
183

**Esquema 2**

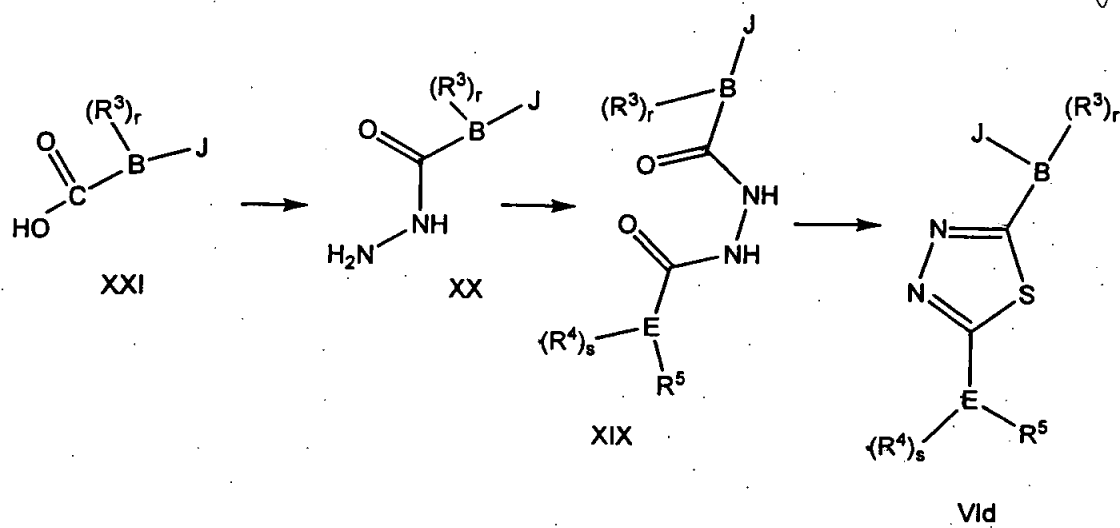


150

**Esquema 5**

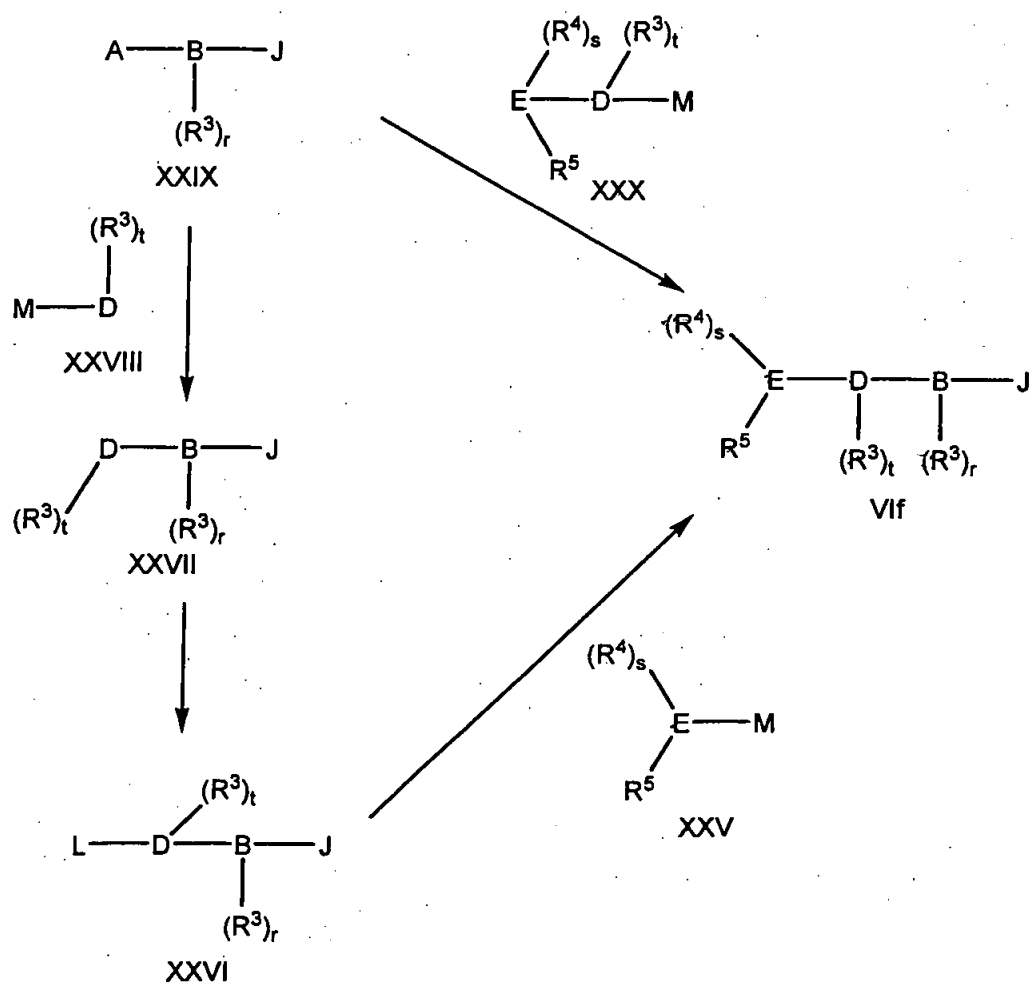


**Esquema 6**



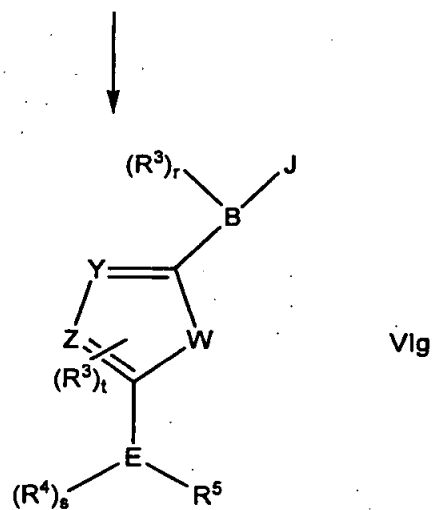
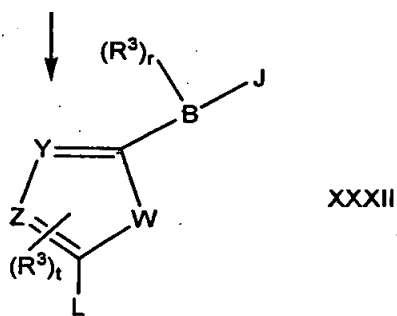
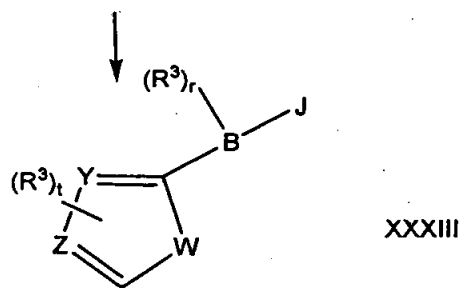
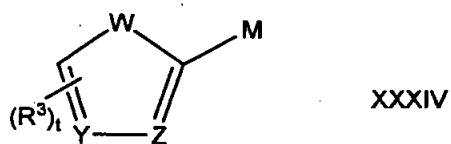
789

Esquema 8

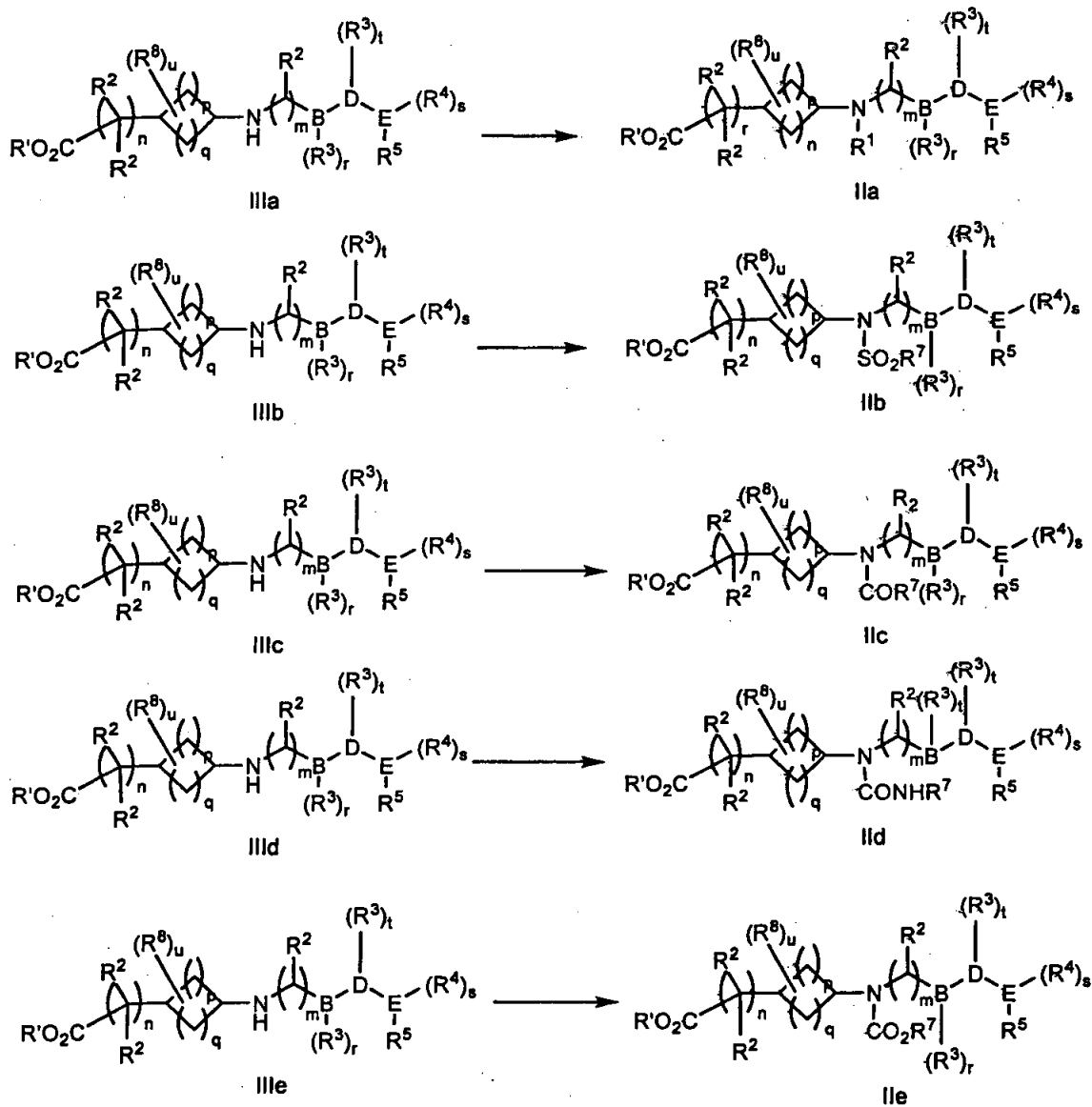


740

Esquema 9



**Esquema 12**



794

El Esquema 1 ilustra un método para sintetizar compuestos de fórmula I en una síntesis multietapa a partir de compuestos de fórmula VI. Con respecto al Esquema I, los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II, en la que R' es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por hidrólisis. La hidrólisis se realiza típicamente usando condiciones ácidas o básicas, opcionalmente en presencia de un co-disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF) o dioxano. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. Las bases adecuadas incluyen hidróxido sódico, de litio o potásico acuoso. Las temperaturas para la hidrólisis pueden variar de aproximadamente 0°C a 150°C, más preferiblemente es de aproximadamente 22°C. La reacción puede realizarse en un microondas a o por encima de la presión atmosférica.

Los compuestos de fórmula II, en la que R<sup>1</sup> es distinto de hidrógeno, pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula III con un agente de alquilación o acilación apropiado en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina y un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, tal como diclorometano, THF o dimetilformamida (DMF) a una temperatura a o por encima de 22°C. Los agentes de alquilación adecuados incluyen haluros de alquilo y sulfato de dimetilo.

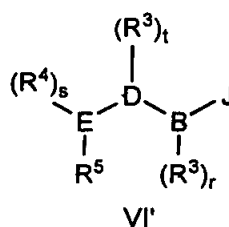
Como alternativa, un compuesto de fórmula II puede prepararse por aminación reductora por reacción de un compuesto de fórmula III con un aldehído apropiado (por ejemplo, formaldehído) y un agente reductor apropiado en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente 22°C. Los agentes reductores adecuados incluyen cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. Se prefiere triacetoxiborohidruro sódico. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, dicloroetano, THF, cloruro de metileno y mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un ácido o base, tal como ácido acético o trietilamina, respectivamente.

Los compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, pueden prepararse directamente a partir de compuestos de fórmula III, en la que R' es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por hidrólisis. Las condiciones para la reacción de hidrólisis son como se ha descrito anteriormente para la síntesis de compuestos de fórmula I a partir de compuestos de fórmula II descrita anteriormente.

Los compuestos de fórmula III, en la que m es de 1 a 3, pueden prepararse por aminación reductora haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V con un

compuesto de fórmula IV. Típicamente, las aminaciones reductoras se realizan con un agente reductor adecuado en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente a 22°C. Los agentes reductores adecuados incluyen cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. Se prefiere triacetoxiborohidruro sódico. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, dicloroetano, THF, cloruro de metileno y mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un ácido o base, tal como ácido acético o trietilamina, respectivamente.

- 10 Los compuestos de fórmula III, en la que m es cero (0), pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI',



- en la que J es halógeno. La reacción de acoplamiento se realiza típicamente usando condiciones básicas (por ejemplo, fosfato potásico) en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido). Las temperaturas para la reacción pueden variar de aproximadamente 22°C a 200°C, más preferiblemente son de aproximadamente 200°C. La reacción puede realizarse en un microondas a o por encima de la presión atmosférica. Los compuestos de fórmula VI' pueden prepararse por los métodos de los Esquemas 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11.

- Los compuestos de fórmula V pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula VI, en la que J es CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, CHR<sup>2</sup>OR<sup>n</sup>, acetal, hemiacetal, N-alcoxi-N-alquilcarboxamidas o halógeno, R<sup>n</sup> es hidrógeno, t-butilo, metilo o etilo y R<sup>m</sup> es H o un grupo protector apropiado (véase Greene & Wuts, eds., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.). Específicamente, los compuestos de fórmula V pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula VI, en la que J es CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, mediante un proceso de reducción en dos etapas seguido de oxidación, de acuerdo con métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica. La etapa de reducción se realiza con un agente reductor adecuado en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 22°C para reducir el éster para

yab

obtener un alcohol intermedio. Los agentes reductores se conocen bien por los especialistas en la técnica. Los agentes reductores adecuados incluyen borano, hidruro de diisobutilaluminio o borohidruro sódico o combinaciones de los mismos. Los disolventes adecuados son THF, diclorometano, dicloroetano, tolueno o mezclas de los mismos, donde el agente reductor es borohidruro sódico y el disolvente preferido es un disolvente prótico, tal como metanol o etanol.

La oxidación del alcohol resultante de la etapa de reducción para obtener el compuesto de carbonilo correspondiente de fórmula V puede realizarse usando un agente de oxidación selectivo tal como clorocromato de piridinio (PCC), reactivo de Dess Martin, oxidación de Swern o dióxido de manganeso ( $\text{MnO}_2$ ). Las referencias para tales conversiones están fácilmente disponibles (por ejemplo, K.B. Wiberg, *Oxidation in Organic Chemistry*, Parte A, Academic Press Inc, N.Y., 69-72 (1965)). Preferiblemente, la reacción de oxidación se realiza en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes tal como cloruro de metileno. Las temperaturas adecuadas para la reacción mencionada anteriormente varían de aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $22^\circ\text{C}$ , preferiblemente de aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $25^\circ\text{C}$  (es decir, la temperatura ambiente) para las oxidaciones de Dess Martin y PCC. La reacción se completa en aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas.

Como alternativa, los compuestos de fórmula VI en la que J es  $\text{CHR}^2\text{OR}''$ , acetal, hemiacetal o N-alcoxi-N-alquilcarboxamidas pueden convertirse en un compuesto de fórmula V por métodos conocidos por los especialistas en la técnica (véase Larock, *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations*, VCH Publishers, Inc.).

Como alternativa, los compuestos de fórmula VI, en la que J es halógeno, pueden usarse para preparar un compuesto de fórmula V, en la que  $\text{R}^2$  es H, por una reacción de acoplamiento cruzado catalizada con metal con cianuro, seguido de reducción. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con metal se conocen bien por los especialistas en la técnica. Un método de acoplamiento bien conocido implica el acoplamiento de compuestos de fórmula VI, en la que J es halógeno, por ejemplo Cl, en presencia de un catalizador de paladio (0) adecuado, un metal adecuado y un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, a una temperatura de aproximadamente  $22^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $80^\circ\text{C}$ . Los catalizadores de paladio (0) adecuados incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio

(0)  $(\text{Pd}_2(\text{dba})_3)$ , di(dibencilidenoacetona)paladio (0)  $(\text{Pd}(\text{dba})_2)$  y acetato de paladio  $(\text{Pd}(\text{OAc})_2)$ . Los metales adecuados incluyen Mg, Zn, Zr y B. Se prefiere Zn. Los disolventes adecuados incluyen tolueno, benceno y DMF o un disolvente etéreo, preferiblemente dioxano. Dichas condiciones se revisan en Negishi, E-I; Liu, F. en

5 *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Deiderich, F; Stang, P.J. Eds; Wiley; New York, 1998, Capítulo 1.

El nitrilo resultante puede reducirse después para obtener el compuesto de carbonilo correspondiente de fórmula V. Las condiciones de la reacción de reducción se consiguen con un agente reductor adecuado en presencia de un

10 disolvente adecuado o mezcla de disolventes a una temperatura de aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ . Los agentes reductores se conocen bien por los especialistas en la técnica. Se prefieren las siguientes condiciones: hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano a  $-78^\circ\text{C}$ .

Como alternativa, los compuestos de fórmula V pueden prepararse a partir

15 de los compuestos de fórmula VI, en la que J es halógeno mediante una reacción de intercambio de metal-halógeno usando una base fuerte (por ejemplo,  $n\text{-BuLi}$ ,  $i\text{-PrMgBr}$  y  $\text{sec-BuLi}$ ) en presencia de un electrófilo (por ejemplo, DMF) y un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, a una temperatura de aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $22^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $-78^\circ\text{C}$ . Los

20 disolventes adecuados incluyen éter dietílico, tolueno, benceno o THF.

Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse por los métodos de los Esquemas 3 a 11. Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse por los métodos del Esquema 2.

El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula IV (IVa)

25 que pueden convertirse en un compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema 1. Con respecto al Esquema 2, los compuestos de fórmula IVa, en la que  $\text{R}'$  es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o bencilo, pueden prepararse por hidrogenación de una amina terciaria de fórmula VII, en la que Ph es fenilo opcionalmente sustituido. La hidrogenación puede realizarse con gas hidrógeno ( $\text{H}_2$ ), usando catalizadores tales

30 como paladio sobre carbono ( $\text{Pd/C}$ ), hidróxido de paladio ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ) o platino sobre carbono ( $\text{Pt/C}$ ) en un disolvente apropiado tal como metanol, etanol, THF, dioxano o acetato de etilo a o por encima de la presión atmosférica y a una temperatura de aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $22^\circ\text{C}$  (véase *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Paul Rylander, Academic Press Inc.,

35 San Diego, 31-63 (1979)). Se prefieren las siguientes condiciones: Pd sobre carbono

a 25°C y a 344,74 kPa (50 psi) de presión de gas hidrógeno. Este método también proporciona un medio para la introducción de isótopos de hidrógeno (es decir, deuterio, tritio) por reemplazo de  $^1\text{H}_2$  por  $^2\text{H}_2$  o  $^3\text{H}_2$  en el procedimiento anterior.

Los compuestos de fórmula VII pueden prepararse por aminación reductora  
5 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIX con un compuesto de fórmula VIII. Las condiciones de aminación reductora se han descrito anteriormente. Se prefieren triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor y ácido acético como disolvente. Los compuestos de fórmula VII (mezclas isoméricas) pueden separarse para obtener estereoisómeros por métodos bien conocidos por los especialistas en  
10 la técnica tales como técnicas de cromatografía o recristalización, por ejemplo, cromatografía quiral usando una columna de HPLC preparativa Chiralpak AD-H de 2 x 25 cm (detección UV a 210 nm) con una mezcla 85:15 (vol:vol) de heptano:etanol como fase móvil a una velocidad de 10 ml/min. Los compuestos de la fórmula VIII están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los compuestos de la fórmula XIX  
15 pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica (véase *J. Org. Chem.* 1988 53, 3841-3843).

El Esquema 3 se refiere a la preparación de un compuesto de fórmula VIa, en la que J es halógeno,  $\text{CHR}_2\text{OR}'''$  o  $\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$  es hidrógeno o un grupo protector apropiado y  $\text{R}''$  es hidrógeno, t-butilo, metilo o etilo, que puede convertirse en un  
20 compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema I. Con respecto al Esquema 3, un compuesto de fórmula VIa puede prepararse en un procedimiento de 2 etapas mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula XI, seguido de ciclación/deshidratación usando un  
25 agente de deshidratación apropiado. La reacción de acoplamiento se realiza típicamente usando un agente de acoplamiento adecuado en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Son agentes de acoplamiento adecuados 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-(hidroxil)benzotrazol. Son disolventes  
30 adecuados acetonitrilo, THF y DMF. Las temperaturas para la reacción de acoplamiento pueden ser de 22°C o superiores, preferiblemente 22°C. La reacción de deshidratación se realiza típicamente usando una base adecuada (por ejemplo, fluoruro de tetra-n-butilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF) a o por encima de 22°C para obtener 1,2,4-oxadiazoles. Otros métodos para preparar  
35 1,2,4-oxadiazoles son potencialmente pertinentes para la presente invención y se

ad

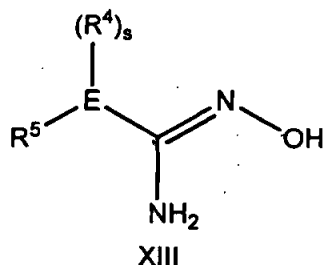
conocen por los especialistas en la técnica y se han revisado en la bibliografía (véase "1,2,3- y 1,2,4-oxadiazoles" en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Volumen 6, Potts, K.T., Editor, Pergamon Press, 1984).

5 Muchos ácidos de fórmula X están disponibles de fuentes comerciales o por métodos conocidos por los especialistas en la técnica (véase Larock, *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations*, VCH publishers, Inc.).

10 Los compuestos de fórmula XI pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XII haciendo reaccionar una hidroxilamina, tal como clorhidrato de hidroxilamina y una base adecuada en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Las bases adecuadas incluyen bicarbonato sódico, trietilamina o diisopropiletilamina, preferiblemente bicarbonato sódico. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol o DMF, preferiblemente DMF. La reacción se realiza a o por encima de 22°C.

15 Los compuestos de fórmula XII están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

El Esquema 4 se refiere a una preparación alternativa de un compuesto de fórmula VI (VIb) en la que J es halógeno,  $\text{CHR}_2\text{OR}''$  o  $\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $\text{R}''$  es hidrógeno o un grupo protector apropiado y  $\text{R}''$  es hidrógeno, t-butilo, metilo o etilo, que puede  
20 convertirse en un compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema 1. Con respecto al Esquema 4, los compuestos de fórmula VIb pueden prepararse en un procedimiento de 2 etapas por una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula XIII



25 con un compuesto de fórmula XIV, seguido de ciclación/deshidratación usando un agente de deshidratación apropiado. La reacción de acoplamiento se realiza típicamente usando un agente de acoplamiento adecuado y una base adecuada en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Son agentes de acoplamiento adecuados 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-

30

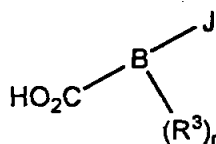
200

(hidroxil)benzotriazol. Las bases adecuadas incluyen trietilamina o diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, acetonitrilo, THF y DMF. Las temperaturas para la reacción de acoplamiento pueden variar de aproximadamente 22°C a temperaturas superiores, siendo la temperatura preferida de 22°C. La reacción de deshidratación se realiza típicamente usando una base adecuada (por ejemplo, fluoruro de tetra-n-butilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, THF) a o por encima de 22°C para obtener 1,2,4-oxadiazoles.

Los compuestos de la fórmula XIII están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

El Esquema 5 se refiere a una preparación alternativa de un compuesto de fórmula VI (VIc) en la que J es halógeno,  $\text{CHR}_2\text{OR}''$  o  $\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $\text{R}''$  es hidrógeno o un grupo protector apropiado y  $\text{R}''$  es hidrógeno, t-butilo, metilo o etilo, que puede convertirse en un compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema 1. Con respecto al Esquema 5, los compuestos de fórmula VIc pueden prepararse por una reacción de ciclación de los compuestos de fórmula XV de acuerdo con métodos de deshidratación conocidos por los especialistas en la técnica para formar 1,3,4-oxadiazoles. La reacción de ciclación se realiza típicamente usando un agente reactivo de deshidratación adecuado, por ejemplo el reactivo de Burgess [hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoyl)trietilamonio], en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. La ciclación puede requerir la adición de una base, en cuyo caso las bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, fluoruro de tetra-n-butilamonio o piridina. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, tolueno, acetonitrilo, THF, N-metilpirrolidinona y DMF. Las temperaturas para la reacción de acoplamiento pueden variar de aproximadamente 0°C a 150°C.

Los compuestos de fórmula XV pueden prepararse por una reacción de acoplamiento de compuestos de fórmula XVII con un compuesto de fórmula



XVI

La reacción de acoplamiento se realiza típicamente usando un agente de acoplamiento adecuado, una base adecuada en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Son agentes de acoplamiento adecuados

901

cloruro de *N,N*-dimetil(clorosulfonil)metaniminio (véase J. Chem. Research (S), 1991 9, 260), 1,1'-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-(hidroxil)benzotriazol. Las bases  
5 adecuadas incluyen trietilamina, diisopropiletilamina o bicarbonato sódico. Los disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, diclorometano, tolueno, THF, *N*-metilpirrolidinona y DMF. Las temperaturas para la reacción de acoplamiento pueden variar de aproximadamente 0°C a temperaturas superiores, siendo la temperatura preferida de 22°C.

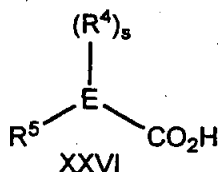
- 10 Los compuestos de fórmula XVII pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XVIII por una reacción de acilación. La acilación de un compuesto de fórmula XVIII para obtener un compuesto de fórmula XVII se realiza con hidrazina y un ácido carboxílico activado (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), *N,N'*-  
15 díciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-(hidroxil)benzotriazol) en presencia de una base (si es necesario), tal como trietilamina, diisopropiletilamina o bicarbonato sódico, en un disolvente, tal como acetonitrilo, diclorometano, tolueno, THF, *N*-metilpirrolidinona y DMF, preferiblemente DMF o mezclas de los mismos, durante un periodo de tiempo de  
20 aproximadamente 12 h, a una temperatura de 22°C o superior.

Los compuestos de las fórmulas XVI y XVIII están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

- El Esquema 6 se refiere a una preparación alternativa de un compuesto de  
25 fórmula VI (VI<sub>d</sub>) en la que J es halógeno, CHR<sub>2</sub>OR''' o CO<sub>2</sub>R'', R''' es hidrógeno o un grupo protector apropiado y R'' es hidrógeno, *t*-butilo, metilo o etilo, que puede convertirse en un compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema 1. Con respecto al Esquema 6, los compuestos de fórmula VI<sub>d</sub> pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XIX por una reacción de ciclación. El compuesto  
30 de fórmula XIX se trata con un agente de transferencia de azufre adecuado en un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, a una temperatura de aproximadamente 80°C. El agente de transferencia de azufre adecuado incluye reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis(40metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano), seguido de calentamiento con pentasulfuro de fósforo. Los disolventes  
35 adecuados incluyen piridina.

202

Los compuestos de fórmula XIX pueden prepararse por una reacción de acoplamiento de compuestos de fórmula XX con compuestos de fórmula XXVI.

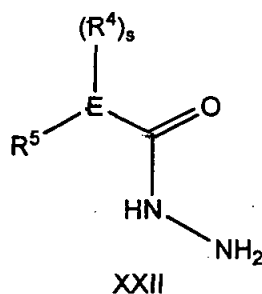


La reacción de acoplamiento se realiza usando un agente de acoplamiento adecuado y una base adecuada en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen 1,1'-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-(hidroxil)benzotriazol. Las bases adecuadas (si son necesarias) incluyen trietilamina, diisopropiletilamina o bicarbonato sódico. Los disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, diclorometano, tolueno, THF, N-metilpirrolidinona y DMF. Las temperaturas para la reacción de acoplamiento pueden variar de aproximadamente 0°C a una temperatura superior, siendo preferida una temperatura de 22°C. Como alternativa, los compuestos de fórmula XXVI pueden convertirse en un cloruro de ácido, anhídrido de ácido o acilimidazol por métodos conocidos por los especialistas en la técnica, que también pueden usarse en presencia de las bases y disolventes mencionados anteriormente para obtener XIX.

Los compuestos de fórmula XX pueden prepararse por una reacción de acilación de un compuesto de fórmula XXI con hidrazina por el método descrito previamente en el Esquema 4 o por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

El Esquema 7 se refiere a una preparación alternativa de un compuesto de fórmula VI (Vle) en la que J es halógeno,  $CHR_2OR'''$  o  $CO_2R''$ ,  $R'''$  es hidrógeno o un grupo protector apropiado y  $R''$  es hidrógeno, t-butilo, metilo o etilo, que puede convertirse en un compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema 1. Con respecto al Esquema 7, los compuestos de fórmula VIe pueden prepararse por una reacción de condensación de un compuesto de fórmula XXIII con un compuesto de fórmula XXII,

203



de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas en la técnica para formar 1,2,4-triazoles (por ejemplo, *Tetrahedron Lett.* 1987 28, 5133-516). La reacción de condensación se realiza típicamente en un disolvente alcohólico, tal como etanol.

5 Los compuestos de fórmula XXIII pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula XXIV con amida de clorometilaluminio como se describe por Garigipati (por ejemplo, *Tetrahedron Lett.* 1991 31, 1969-72).

Los compuestos XX, XXI, y XXII y XXIV están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

10 El Esquema 8 se refiere a una preparación alternativa de un compuesto de fórmula VI (VIf), en la que J es halógeno,  $CHR_2OR'''$  o  $CO_2R''$ ,  $R'''$  es H o un grupo protector apropiado, y  $R''$  es H, t-butilo, metilo o etilo, que puede convertirse en un compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema 1. Con respecto al Esquema 8, un compuesto de fórmula VIf puede prepararse por una reacción de

15 acoplamiento de un reactivo organometálico adecuado de fórmula XXV en la que M es  $B(OR)_2$ ,  $B(OH)_2$ ,  $SnR_3$ ,  $ZnA$ ,  $MgA$  o  $Li$  con un compuesto de fórmula XXVI, en la que L es Cl, Br o I, en presencia de un catalizador de paladio (0) o níquel (0) adecuado, y un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, a una temperatura de 22°C o superior. Dependiendo de la naturaleza de XXVI y XXV, puede ser

20 necesario el uso de diversos ligandos para el paladio (0) o el níquel (0) para realizar de manera eficaz las transformaciones mencionadas anteriormente. Los ligandos adecuados (por ejemplo, ligando de triarilfosfina, tri(t-butil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (DPPF), 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo (BINAP), tri(orto-tolil)fosfina o PHANEPOS) y/o complejos de paladio (0) o níquel

25 (0) incluyen, pero sin limitación, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) ( $Pd_2(dba)_3$ ), di(dibencilidenoacetona)paladio (0) ( $Pd(dba)_2$ ) o acetato de paladio ( $Pd(OAc)_2$ ).

Los compuestos de fórmula XXVI pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula XXVII por reacción con un reactivo de halogenación adecuado tal como N-yodosuccinamida, N-clorosuccinamida, tribromuro de

204

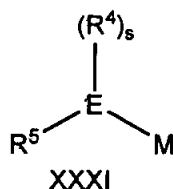
feniltrimetilamonio, N-bromosuccinamida, perbromuro de bromuro de piridinio, yodo,  $\text{Br}_2$  o  $\text{Br}_2\text{-Ph}_3\text{P}$ . La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, ácido, típicamente en condiciones ácidas en presencia de sales, tales como acetato sódico o potásico.

- 5 Los compuestos de fórmula XXVII pueden prepararse por una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula XVIII con un compuesto de la fórmula XXIX, en la que A es Cl, Br, I o  $\text{OSO}_3\text{CF}_3$ , en condiciones análogas a las del acoplamiento de los compuestos XXVI y XXV.

- 10 Análogamente, los compuestos de fórmula VI f pueden prepararse por una reacción de acoplamiento de un reactivo organometálico adecuado de fórmula XXX, en la que M es  $\text{B(OR)}_2$ ,  $\text{B(OH)}_2$ ,  $\text{SnR}_3$ ,  $\text{ZnA}$ ,  $\text{MgA}$  o Li con un compuesto de fórmula XXIX, en presencia de un catalizador de paladio (0) o níquel (0) adecuado, y un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, a una temperatura de  $22^\circ\text{C}$  o superior. Dependiendo de la naturaleza de XXIX y XXX, puede ser necesario el uso
- 15 de diversos ligandos para el paladio (0) o el níquel (0) para realizar de manera eficaz las transformaciones mencionadas anteriormente. Los ligandos adecuados (por ejemplo, ligando de triarilfosfina, tri(*t*-butil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (DPPF), 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo (BINAP), tri(*orto*-tolil)fosfina o PHANEPOS) y/o complejos de paladio (0) o níquel
- 20 (0) incluyen, pero sin limitación, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ), di(dibencilidenoacetona)paladio (0) ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ) o acetato de paladio ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ).

- Los compuestos de fórmula XXIX, XXV, XVIII y XXX están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los reactivos organometálicos XXVIII, XXV y XXX están disponibles en
- 25 el mercado o pueden prepararse a partir de un haluro de heteroarilo apropiado por métodos bien conocidos dependiendo de la naturaleza de dichos reactivos organometálicos.

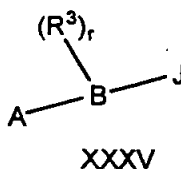
- El Esquema 9 se refiere a una preparación alternativa de un compuesto de fórmula VI (VIg), en la que J es halógeno,  $\text{CHR}_2\text{OR}'''$  o  $\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$  es H o un grupo protector apropiado y  $\text{R}''$  es H, *t*-butilo, metilo o etilo, que puede convertirse en un
- 30 compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema 1. Con respecto al Esquema 9, un compuesto de fórmula VIg, en la que W es O, S o N, Y es C o N y Z es C o N puede prepararse por una reacción de acoplamiento de un reactivo organometálico adecuado de fórmula XXXI



en la que M es B(OR)<sub>2</sub>, B(OH)<sub>2</sub>, SnR<sub>3</sub>, ZnA, MgA o Li con un compuesto de fórmula XXXII, en la que L es Cl, Br o I, en presencia de un catalizador de paladio (0) o níquel (0) adecuado, y un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, a una temperatura de 22°C o superior. Dependiendo de la naturaleza de XXXII y XXXI, puede ser necesario el uso de diversos ligandos para el paladio (0) o el níquel (0) para realizar de manera eficaz las transformaciones mencionadas anteriormente. Los ligandos adecuados (por ejemplo ligando de triarilfosfina, tri(*t*-butil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (DPPF), 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo (BINAP), tri(*orto*-tolil)fosfina o PHANEPOS) y/o complejos de paladio (0) o níquel (0) incluyen, pero sin limitación, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), di(dibencilidenoacetona)paladio (0) (Pd(dba)<sub>2</sub>) o acetato de paladio (Pd(OAc)<sub>2</sub>).

Los compuestos de fórmula XXXII pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula XXXIII por reacción con un reactivo de halogenación adecuado tal como N-yodosuccinamida, N-clorosuccinamida, tribromuro de feniltrimetilamonio, N-bromosuccinamida, perbromuro de bromuro de piridinio, yodo, Br<sub>2</sub> o Br<sub>2</sub>-Ph<sub>3</sub>P. La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, ácido, típicamente en condiciones ácidas en presencia de sales, tales como acetato sódico o potásico.

Los compuestos de fórmula XXXIII pueden prepararse por una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula XXXIV con un compuesto de la fórmula XXXV,



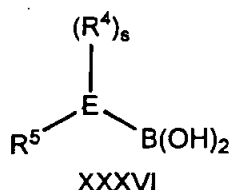
en la que A es Cl, Br, I o OSO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>, en condiciones análogas a las del acoplamiento de los compuestos XXXII y XXXI.

Los compuestos de fórmula XXXV, XXXIV y XXXI están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los reactivos organometálicos XXXIV y XXXI están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de un haluro de heteroarilo apropiado por

20b

métodos bien conocidos dependiendo de la naturaleza de dichos reactivos organometálicos. Análogamente, XXXV está disponible en el mercado o puede prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

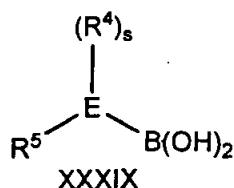
- 5 El Esquema 10 se refiere a una preparación de un compuesto de fórmula VI (Vlh), que puede convertirse en un compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema 1. Con respecto al Esquema 10, los compuestos de fórmula Vlh pueden prepararse por N-arilación de un compuesto de la fórmula XXXVII con un ácido borónico de fórmula XXXVI



- 10 en presencia de un catalizador de Cu (II) adecuado (por ejemplo, Cu(OAc)<sub>2</sub>), una base adecuada y un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, a una temperatura de 22°C o superior. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina y carbonato de cesio. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, acetonitrilo, cloroformo y metanol.
- 15 Los compuestos de fórmula XXXVII pueden prepararse por tratamiento de un nitrilo de fórmula XXXVIII con azida sódica y una sal de cinc (por ejemplo, ZnBr<sub>2</sub>) con un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes (por ejemplo, H<sub>2</sub>O, iPrOH), como se demuestra por Sharpless (*J. Org. Chem.* 2001 66, 7945-7950) para generar tetrazoles 5-sustituídos.

- 20 Los compuestos de fórmula XXXVIII están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

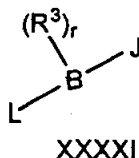
- 25 El Esquema 11 se refiere a una preparación de un compuesto de fórmula VI (Vli), que puede convertirse en un compuesto de fórmula I de acuerdo con el método del Esquema 1. Con respecto al Esquema 11, los compuestos de fórmula Vli pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de la fórmula XXXX con un ácido borónico de fórmula XXXIX



en presencia de un catalizador de Cu (II) adecuado (por ejemplo, Cu(OAc)<sub>2</sub>), una

base adecuada y un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, a una temperatura de 22°C o superior, como se ha descrito previamente para el acoplamiento de XXXVII y XXXVI.

- Los compuestos de fórmula XXXX pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula XXXXII, en la que Ph es fenilo opcionalmente sustituido y Znl se refiere a yodo cinc con un compuesto de fórmula XXXXI,



- en presencia de un catalizador de paladio (0) o níquel (0) adecuado, y un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes, a una temperatura de 22°C o superior.
- Dependiendo de la naturaleza de XXXXII y XXXXI, puede ser necesario el uso de diversos ligandos para paladio (0) o níquel (0) para realizar de manera eficaz las transformaciones mencionadas anteriormente. Los ligandos adecuados (por ejemplo, ligando de triarilfosfina, tri(*t*-butil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (DPPF), 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo (BINAP), tri(*orto*-tolil)fosfina o PHANEPHOS) y/o complejos de paladio (0) o níquel (0) incluyen, pero sin limitación, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) ( $Pd_2(dba)_3$ ), di(dibencilidenoacetona)paladio (0) ( $Pd(dba)_2$ ) o acetato de paladio ( $Pd(OAc)_2$ ).

- Los compuestos de fórmula XXXXII, XXXIX y XXXXI están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

- El Esquema 12 se refiere a una preparación de un compuesto de fórmula II (IIa-e) por tratamiento de un compuesto de fórmula III(a-e) con un agente de alquilación o acilación apropiado en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, y un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, tal como diclorometano, THF o DMF, a una temperatura de 22°C o superior.

- Los compuestos de fórmula IIa pueden prepararse con un agente de alquilación adecuado (por ejemplo, haluro de alquilo, sulfato de dimetilo). Como alternativa, un compuesto de fórmula IIa puede prepararse por aminación reductora usando los compuestos de fórmula IIIa con un aldehído apropiado (por ejemplo, formaldehído) y un agente reductor apropiado en presencia de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes a una temperatura de aproximadamente -10°C a

aproximadamente 40°C, preferiblemente a 22°C. Los agentes reductores adecuados incluyen cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. Se prefiere triacetoxiborohidruro sódico. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, dicloroetano, THF, cloruro de metileno y mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un ácido o base, tal como ácido acético o trietilamina, respectivamente. Los compuestos de fórmula IIIb-e pueden prepararse con un agente de sulfonilación o acilación adecuado (por ejemplo,  $R_7SO_2Cl$ ,  $R_7COCl$ ,  $R_7NCO$  y  $R_7OCOCl$ , respectivamente), que están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos y de bases en los que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para preparar/aislar enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado, usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC)).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo un alcohol, o en el caso de que el compuesto de fórmula I contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla de diastereoisómeros resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y uno o los dos diastereoisómeros se pueden convertir en el o los enantiómeros correspondientes puros, por medios conocidos por un especialista en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0

a 50% en volumen de isopropanol, típicamente de 2% a 20%, y de 0 a 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

5 Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) referido anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico en el que se producen dos formas de cristales en cantidades equimolares, comprendiendo cada una de ellas un solo enantiómero.

10 Aunque ambas formas de cristales presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* por S. H. Wilen (Wiley, 1994).

15 Los compuestos de Fórmula I que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una gran diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, normalmente es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de Fórmula I de la mezcla de reacción en forma de una  
20 sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto básico con  
25 una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también puede precipitarse a partir de una disolución de la base libre en un disolvente orgánico  
30 mediante la adición a la solución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de Fórmula I que son ácidos en la naturaleza son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y particularmente, las sales de sodio y de potasio. Todas estas sales  
35 se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas, que se usan como

reactivos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de bases de esta invención, son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de Fórmula I. Dichas sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc.

5 Estas sales pueden prepararse fácilmente tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los  
10 compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado juntos y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos para asegurar que se completa la reacción y que se obtienen rendimientos máximos del producto final deseado.

15 Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor S1P1, que está implicado en la angiogénesis/vascularización, transducción de señales oncogénicas y protooncogénicas y regulaciones del ciclo celular. Como tales, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y tratamiento de una diversidad de trastornos hiperproliferativos humanos, tales como  
20 tumores malignos y benignos de hígado, riñón, vejiga, mama, gástrico, ovárico, colorrectal, próstata, pancreático, pulmón, vulva, tiroides, carcinomas hepáticos, sarcomas, glioblastomas, cabeza y cuello, y otras afecciones hiperplásicas tales como hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, BPH). Además, se espera que un compuesto de la presente invención pueda tener actividad contra una  
25 variedad de leucemias y malignidades linfoides.

Además, es de esperar que un compuesto de la presente invención posea actividad en enfermedades o afecciones tales como enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes de tipo I, lupus, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis  
30 múltiple, polimialgia reumática, uveítis, vasculitis, estados inflamatorios agudos y crónicos, osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria infantil, lesión por isquemia reperusión, glomerulonefritis, estados alérgicos, asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección asociada con la inflamación, inflamación  
35 vírica, influenza, hepatitis, síndrome de Guillian-Barre, bronquitis crónica, xeno-

trasplante, rechazo de tejidos trasplantados (crónico y agudo), rechazo de trasplante de órganos (crónico y agudo), aterosclerosis, reestenosis, enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, lepra, esclerodermia, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad de Alzheimer.

5        Además, la presente invención puede tener utilidad terapéutica en afecciones y enfermedades asociadas con alergias/problemas respiratorios, problemas cardiovasculares, diabetes, problemas endocrinos, debilidad, obesidad, neurodegeneración, dermatología, tratamiento del dolor, urología y salud sexual, en las que puede estar implicado el receptor S1P1, que pueden medirse por los  
10        compuestos de esta invención.

La actividad de los compuestos de la invención para los diversos trastornos, enfermedades o afecciones descritas anteriormente puede determinarse de acuerdo con uno o más de los siguientes ensayos. Todos los compuestos de la invención, que se ensayaron, mostraron una inhibición mayor de 40% a 9  $\mu$ M en el  
15        ensayo de unión a S1P1 *in vitro*. Además, todos los compuestos de la invención que se ensayaron, mostraron una actividad agonista mayor de 40% a 9  $\mu$ M en el ensayo de GTP $\gamma$ 35S *in vitro* y/o una actividad agonista mayor de 40% a 9  $\mu$ M en el ensayo de AMPc *in vitro*. Además, todos los compuestos de la invención que se ensayaron mostraron un valor de DE<sub>50</sub> menor de 100 mg/kg en los estudios *in vivo*  
20        mencionados más adelante.

Además, los compuestos de la presente invención pueden evaluarse con respecto a la actividad diferencial entre los miembros de la familia de receptores de S1P por el método de GTP $\gamma$ 35S.

La actividad *in vitro* de los compuestos de Fórmula I y la en la inhibición de  
25        la unión de S1P al receptor de S1P1 puede determinarse por el siguiente procedimiento.

#### Ensayo de Unión a S1P1

La unión a S1P1 puede medirse usando el siguiente ensayo. Se añaden veinte microlitros de tampón compuesto de HEPES 20 mM, pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 5 mM,  
30        CaCl<sub>2</sub> 1 mM, BSA sin ácidos grasos (8 mg/ ml) y cóctel inhibidor de proteasa (Boehringer Ingelheim, 63360-92) a cada pocillo de una placa de filtro de 384 pocillos Millipore.

Se preparan células CHO-S1P1 transfectadas de longitud completa a ~0,5X10<sup>5</sup> células/pocillo. Se cultivan células CHO en cada pocillo de una placa de 6  
35        pocillos en 2 ml de medio de crecimiento (OptiMEM, Invitrogen). Se mezclan dos

9/12

microgramos de ADN plasmídico de receptor y 1 µg de plásmido Giq quimérico en 200 µl de OptiMEM, y la mezcla se combina con 6 µl de Lipofectamina (2000-9, Invitrogen). La mezcla se añade gota a gota a 2 ml de medio de crecimiento cubriendo las células en cada pocillo. Se deja que las células se transfecten durante 8-18 horas a temperatura ambiente. El medio de transfección OptiMEM se reemplaza por 2 ml de medio nuevo que contiene suero y se incuba durante 48 horas. Las células se diluyen 1:10 en medio de selección (OptiMEM, Invitrogen) que contiene 0,8 mg/ml de G418 en placas de 10 cm. Se deja que se formen colonias (~1-2 semanas) y se recogen independientemente 12 colonias de cada placa con discos de clonación y se ponen en placas de 24 pocillos.

Se preparan membranas celulares de las células transfectadas CHO-S1P1 en el mismo tampón y se diluyen a 12,5 mg/ml (mezclado con Polytron durante 60 segundos). Después se añaden las membranas celulares a una concentración final de 250 µg/pocillo en un volumen total de 20 µl por pocillo. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO hasta concentraciones finales de aproximadamente 9 nM to 0,0005 mM, y se añaden 2 µl al tampón y a las membranas. Después, los pocillos de control reciben 2 µl de esfingosina-1-fosfato sin marcador mientras que los pocillos de ensayo reciben 20 µl de <sup>33</sup>P esfingosina-1-fosfato, concentración final de ensayo 50 pM. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 1,5 horas, seguido de filtración al vacío, se lavan dos veces con 20 µl de tampón de unión compuesto de HEPES 20 mM, pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, BSA sin ácidos grasos (8 mg/ ml), y se dejan secar al aire durante una noche. El fondo de la placa se cierra herméticamente y después se añaden a cada pocillo 15 microlitros de material de centelleo Optiphase Super-mix de Perkin Elmer y se deja equilibrar. La placa después se lee usando un Microbeta Trilux. Un algoritmo informatizado dio la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir la actividad en más de 40% a 9 µM.

#### Ensayo de unión a GTPγ<sup>35</sup>S

Pueden usarse ensayos de unión a GTPγ<sup>35</sup>S para evaluar el agonismo del receptor S1P mediado por compuesto. Se disuelven membranas celulares, preparadas a partir de 500X10<sup>5</sup> células CHO transfectadas con S1P1, en 11 ml de tampón de ensayo marcado, compuesto de HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,1% y GDP 5 µM.

A cada pocillo de una placa ultrarrápida de 96 pocillos se le añaden 50 µl de

compuesto de ensayo disuelto en tampón de ensayo marcado, 100 µl de membrana (concentración final  $5 \times 10^5$  células/pocillo) y 50 µl de tampón de ensayo marcado, compuesto de 6 µl de  $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$  (1000 Ci/mmol), 120 µl de GDP 1 mM (200x), 1 x 5,5 ml de ensayo. La placa se incubaba a temperatura ambiente durante 2 horas y 10 minutos y después se centrifuga durante 20 min a 1000 g. La placa se lee usando un Microbeta Trilux. Un algoritmo informatizado dio la concentración de compuesto de ensayo que proporcionaba una actividad agonista mayor de 40% a 9 µM.

Ensayo de Placa Caliente de AMPc en Células Enteras para Determinar Agonismo Funcional:

10 Se usa el kit de ensayo Perkin Elmer [FP]2 cAMPfire (nº de catálogo FPA20B040KT) para determinar potencias de agonistas para S1P1 en células enteras.

Se prepara solución de anticuerpo 1X AMPc y 1X Alexa-Fluor como se describe en el protocolo de ensayo cAMPfire. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO y después se diluyen a concentraciones finales de aproximadamente 9 nM a 0,0005 mM en el tampón de ensayo compuesto de 2 mg/ml de FAF-BSA (final 1 mg/ml),  $\text{CaCl}_2$  1 mM (0,5 mM final),  $\text{MgCl}_2$  5 mM (2,5 mM final) en PBS. Se ponen diez microlitros de las diluciones de compuesto de ensayo en placas de ensayo de 384 pocillos. Se ponen diez microlitros de tampón en pocillos de control. Se recogen células transfectadas CHO-S1P1 (90-100% de confluencia) usando tampón de disociación de células (GIBCO, 13151-014). Las células se centrifugan, se lavan con PBS, se cuentan y se resuspenden en solución de anticuerpo 1X AMPc para conseguir una concentración final de células de  $3 \times 10^5$  células/pocillo. Se prepara una concentración 25 mM de solución de forskolina 11X (Sigma nº F6886) en tampón de ensayo. Se añaden diez microlitros de células en anticuerpo 1X AMPc a todos los pocillos aplicables de la placa de ensayo de 384 pocillos. Se añaden dos microlitros de forskolina 55 µM (concentración final 5 µM) a todos los pocillos aplicables de la placa de 384 pocillos. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añaden veinte microlitros de 1X Alexa-Fluor a todos los pocillos seguido de incubación durante 60 minutos. Se lee la polarización de fluorescencia en Envison, (Perkin Elmer). Un algoritmo informatizado dio la concentración de compuesto de ensayo que proporcionaba una actividad agonista mayor de 40% a 9 µM.

La actividad *in vivo* de los compuestos de Fórmula I y la para inhibir el

9/14

receptor de S1P1 puede determinarse por medio del siguiente procedimiento.

#### Inducción de Linfopenia en Ratones

S1P1 se expresa en la superficie de células T y B, y se necesita para la migración de linfocitos mediada por S1P1/S1P a partir de tejido linfoide secundario para la liberación en la circulación periférica. El agonismo de S1P1 tiene como resultado la internalización de S1P1, la inhibición de la salida de linfocitos a la circulación, y se presenta clínicamente como linfopenia (Chiba, Pharmacology & Therapeutics 2005; 108,308-319, 2005). Para evaluar la inducción potencial de linfopenia por los compuestos de ensayo cuando se administran como una sola dosis oral a ratones CD1, puede usarse el siguiente protocolo.

Para preparar las formulaciones de dosificación y para administrar el control de vehículo a los animales se usa una suspensión de Gelucire al 5%. Se pesa el compuesto de ensayo y se transfiere a un tubo Falcon de 15 ml o equivalente para preparar soluciones madre. Después se añade al tubo la cantidad apropiada de vehículo Gelucire al 5%. La formulación resultante se sonica con un sonicador de sonda hasta que no se observa materia en forma de partículas. Se funden aproximadamente 500 ml de Gelucire (Gattefosse, St-Priest, Cedex, Francia) en un horno microondas de 1000W puesto durante 3 minutos a alta potencia. Se añade la cantidad apropiada de Gelucire a agua desionizada para formar Gelucire acuoso al 5% (vol/vol).

Pueden recogerse muestras de sangre (~0,6-0,8 ml) a través de una punción intracardiaca en puntos de tiempo apropiados. Los ratones se anestesian con dióxido de carbono y se sacrifican por desangramiento por punción intracardiaca. Se obtienen muestras de sangre y se ponen en tubos que contienen EDTA. Se mide el recuento de linfocitos (L,%) con un analizador automático Abbott Cell-Dyn 3700.

La inducción de linfopenia se calcula como un porcentaje del recuento de control (%T/C), la relación del recuento medio de linfocitos entre los ratones tratados y los de control. Basándose en lo anterior, puede calcularse la DE<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en 50 por ciento de la población) por procedimientos terapéuticos convencionales.

#### Inhibición de la Angiogénesis Inducida por Factor de Crecimiento en Ratones

Para evaluar la inhibición potencial de la angiogénesis inducida por factores de crecimiento para los compuestos de ensayo cuando se administran como una

sola dosis oral a ratones CD1 puede usarse el siguiente protocolo.

Para preparar las formulaciones de dosificación y para administrar el control de vehículo a los animales se usa una suspensión de Gelucire al 5%. Se pesa el compuesto y se transfiere a un tubo Falcon de 15 ml o equivalente para preparar soluciones madre. Después se añade al tubo la cantidad apropiada de vehículo Gelucire al 5%. La formulación resultante se sonica con un sonicador de sonda hasta que no se observa materia en forma de partículas. Se funden aproximadamente 500 ml de Gelucire (Gattefosse, St-Priest, Cedex, Francia) en un horno microondas de 1000W puesto durante 3 minutos a alta potencia. Se añade la cantidad apropiada de Gelucire a agua desionizada para formar Gelucire acuoso al 5% (vol/vol).

Se cortan esponjas de gelatina absorbible Gelfrom porosa estéril en piezas de 3 x 3 mm y se rellenan con Matriz Matrigel BD (preparación de membrana basal sin rojo de fenol de BD Bioscience Bedford MA. n° 356237) con o sin factor de crecimiento bFGF (bFGF recombinante 1 µg/lecho; R&D Systems, Minneapolis, MN) y se dejan equilibrar durante 2 horas. Las esponjas se implantan por vía subcutánea en el flanco dorsal de ratones. Los animales se tratan con los compuestos de la presente invención después de la implantación de las esponjas y después una vez al día durante 5 días más. El séptimo día después de la implantación, los animales se sacrifican y se retiran las esponjas vascularizadas.

Se recogen las muestras de esponjas y se trituran con 200 µl de agua estéril y se centrifugan durante 10 minutos a 14.000 RPM. Se retiran cien microlitros de muestra y se ponen en una placa Falcon de fondo plano de 96 pocillos de BD Bioscience Bedford, MA. Se añaden cien microlitros de sustrato TMB (sustrato de peroxidasa SureBlue TMB Microwell, KPL Gaithersburg, MD) a todos los pocillos y se dejan incubar durante 5 minutos. Se añaden 50 microlitros de solución de parada (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 N) a todos los pocillos y se lee la absorbancia a 450 nm con corrección a 750 nm en un lector de placas visible VersaMax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

La inhibición de la angiogénesis se calcula como un porcentaje de la absorbancia de control (%T/C), relación de la absorbancia media entre los ratones tratados y de control. Basándose en lo anterior, el volumen de DE<sub>50</sub> puede determinarse por procedimientos terapéuticos convencionales.

La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo el(los) "compuesto(s) activo(s)") se puede llevar a cabo por cualquier

método que permita el suministro de los compuestos en el sitio de acción. Estos métodos incluyen administración por vía oral, vía intraduodenal, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica y rectal.

- 5 La cantidad del compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se trate, de la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, de la velocidad de administración y del juicio del médico. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35
- 10 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado, mientras que en otros casos pueden usarse dosis todavía
- 15 mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrarse a lo largo del día.

El compuesto activo se puede aplicar en una terapia solo, o puede incluir una o más sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas, por ejemplo,

20 de inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida; anti-metabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea N° 239362 tales como ácido N-(5-(N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino)-2-

25 tenoil)-L-glutámico; inhibidor de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y anti-hormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex<sup>TM</sup> (tamoxifeno) o, por ejemplo anti-andrógenos tales como Casodex (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-trifluorometil)propionanilida). Dicho

30 tratamiento conjunto se puede lograr mediante dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral, tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución y suspensión, para inyección

35 parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril, para

administración tópica en forma de una pomada o crema, o para administración rectal en forma de un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente convencional desde un punto de vista farmacéutico y un compuesto de acuerdo con la invención como un ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen disoluciones o suspensiones de los compuestos activos en disoluciones acuosas estériles, por ejemplo, disoluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden estar tamponadas, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diferentes disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales tales como agentes aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal y/o la administración bucal, lingual o sublingual por medio de la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas (incluyendo las rellenas de líquido); chicles; geles; formas farmacéuticas que se dispersan rápidamente; películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucal/muco-adhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por redisolución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida, tales como las descritas en Expert Opinión en Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen

(2,001).

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un  
5 disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado  
10 y alginato sódico. En general, el disgregante constituiría de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% de la forma de dosificación.

Generalmente se usan aglutinantes para impartir cualidades de cohesión a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas,  
15 polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

20 Los comprimidos también pueden contener opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido y los deslizantes pueden constituir de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

25 Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

30 Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de  
35 diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de

disgregante y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o por medio de un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de mezclas pueden, como alternativa, granularse en húmedo, en seco, o en estado fundido, coagularse en estado fundido o extruirse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario típicamente son formas de dosificación en película fina hinchable en agua o soluble en agua típicamente flexibles que pueden disolverse rápidamente o que son mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente para modificar la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula I puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente constituye de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden constituir una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula I puede estar en forma de perlas con múltiples partículas.

El polímero formador de película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo de 0,01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la saliva, agentes de refrigeración, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes para proporcionar volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan secando

por evaporación películas acuosas finas aplicadas como un recubrimiento sobre un soporte o papel desprendible. Esto puede realizarse en una estufa o túnel de secado, típicamente una recubridora-secadora combinada o por medio de liofilización o al vacío.

- 5 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para liberación inmediata y/o para liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

- 10 En la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. En Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma et al (2001) se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas. En el documento WO 00/35298 se describe el uso de un chicle para conseguir liberación controlada.

- 15 Los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con cantidades específicas de un compuesto activo son conocidos, o serán evidentes para los especialistas en esta técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

- 20 Los ejemplos y preparaciones proporcionadas a continuación ilustran con más detalle y ejemplifican los compuestos de la presente invención y métodos para preparar dichos compuestos. Hay que entender que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna forma por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

- 25 En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o estado particular, está dentro del alcance de la presente invención, que se pueden combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, una de las cuales al menos contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de  
30 un estuche adecuado para la coadministración de las composiciones.

- Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, y medios para mantener separadas dichas composiciones, tales como un envase, frasco dividido, o paquete de lámina dividida. Un ejemplo de dicho estuche es el blíster corriente para envasar  
35

comprimidos, cápsulas y similares.

El estuche de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al seguimiento del tratamiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede disponer de un denominado recordatorio.

Los ejemplos y preparaciones proporcionadas a continuación ilustran con más detalle y ejemplifican los compuestos de la presente invención y métodos para preparar dichos compuestos. A los especialistas en la técnica se les ocurrirán vías alternativas. Hay que entender que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna forma por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los ejemplos siguientes, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a no ser que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereoisómeros. Las moléculas con isómeros geométricos, a menos que se indique otra cosa, existen como una mezcla de isómeros (por ejemplo, cis/trans). Los enantiómeros/diastereómeros/isómeros individuales pueden obtenerse por métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

#### General

Los ejemplos que siguen se presentan para proporcionar a los profesionales con una experiencia normal en la técnica una exposición y descripción de la forma en la que los compuestos, la composiciones y los métodos reivindicados en este documento son preparados y evaluados, y se pretende que sean meramente ejemplos de la invención y que no limiten el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. A menos que se indique otra cosa, los porcentajes son porcentajes en peso dado el componente y el peso total de la composición, la temperatura está en °C o es la temperatura ambiente (20-25°C) y la presión es la presión atmosférica o está próxima a ella. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La cromatografía ultrarrápida convencional se realizó sobre gel de sílice (malla 230-400) y se realizó en condiciones de presión de nitrógeno o aire. La cromatografía ultrarrápida también se realizó usando un aparato Combi Flash Chromatography (Teledyne Isco Tech. Corp.) sobre gel de sílice (75-150 µm) en cartuchos rellenos previamente. Los Espectros de Masas por Emisión de

Partículas se registraron en un Hewlett Packard 5989®, utilizando ionización química (amónio) o una plataforma Fisons (o MicroMass) de Ionización Química a Presión Atmosférica (APCI) que usa una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua. Los espectros de RMN se obtuvieron usando un Unity Inova Varian, de 400 ó 500 MHz, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se presentan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar los rendimientos. Concentración al vacío se refiere a que se usó un evaporador rotatorio a presión reducida.

Abreviaturas: acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona [reactivo de Dess Martin (peridiano)], metanol (MeOH), etanol (EtOH), etilo (Et), acetilo (Ac), metilo (Me) y butilo (Bu).

Los métodos de cromatografía HPLC analítica y preparativa detallados indicados en las siguientes preparaciones y ejemplos se resumen como se indica a continuación:

Métodos analíticos de HPLC 1, 2 y 3: Gilson HPLC equipado con un detector de serie de diodos y una columna MetaChem Polaris 5 µm C18-A 20 x 2,0 mm; detección de picos proporcionada normalmente en el cromatograma de intensidad total y a una longitud de onda de 210 nm; disolvente A: agua con acetonitrilo al 2% y ácido fórmico al 0,01%, disolvente B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,05%; caudal de 1 ml/min.

Método 1 gradiente: disolvente B de 5% a 20% en 1 minuto, aumentando a disolvente B al 100% a 2,25 minutos, manteniendo B al 100% hasta 2,5 minutos, y de nuevo a B al 5% a 3,75 minutos.

Método 2 gradiente: disolvente B de 5% a 20% B en 1,25 minutos, aumentando a 50% a 2,5 minutos, y hasta B al 100% a 3,25 minutos, manteniendo B al 100% hasta 4,25 minutos, y de nuevo a B al 5% B a 4,5 minutos.

Método 3 gradiente: disolvente B al 0% mantenido hasta 1,0 minuto, aumentando a 20% a 2,0 minutos, hasta B al 100% a 3,5 minutos, de nuevo a B al 0% a 3,75 minutos.

Método analítico de HPLC 4: Hewlett Packard-1050 equipado con un detector de serie de diodos y una columna 150 x 4 mm Hewlett Packard ODS Hypersil; detección de picos presentada a una longitud de onda de 254 y 300 nm; disolvente A: tampón de agua con acetato amónico/ácido acético (0,2 M), disolvente

B: acetonitrilo; caudal de 3 ml/min.

Método 4 gradiente: B de 0% a 100% en 10 minutos, mantenido a B al 100% durante 1,5 minutos.

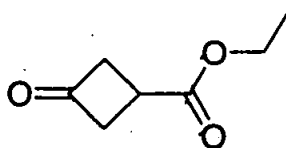
Método analítico de HPLC 5: HPLC Waters 2795 equipado con un detector de serie de diodos Waters 996 y detector de dispersión de luz evaporativa Sedex 75, espectrómetro de masas Waters ZQ y una columna Waters Symmetry C8 de 4,6 x 50 mm. La detección de picos se presenta normalmente en el cromatograma de intensidad total y a una longitud de onda de 210 nm; disolvente A: agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,01%, disolvente B: acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,01%; caudal a 2,0 ml/min;

Método 5 gradiente: A al 95%, B al 5%, aumentando a A al 5%, B al 95% en 3,5 minutos, mantenido a B al 100% durante 0,5 minutos.

Método de HPLC preparativa: Shimadzu HPLC equipado con un detector de serie de diodos y una columna Waters Symmetry o Xterra C8, 19 x 50 mm, 30 x 50 mm o x 50 mm; detección de picos proporcionada normalmente a una longitud de onda de 210 nm; disolvente A: agua con acetonitrilo al 2% y ácido fórmico al 0,1%, disolvente B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%; caudal entre 18 y 40 ml/min.

Los métodos de gradiente de HPLC preparativa generales son normalmente un gradiente lineal de B de 0 a 5% a B al 100% durante 10 a 25 minutos. Para algunos compuestos se usan métodos de gradiente especial con una ventana de gradiente más estrecha, adaptados usando métodos familiares para los especialistas en la técnica.

#### Preparación 1

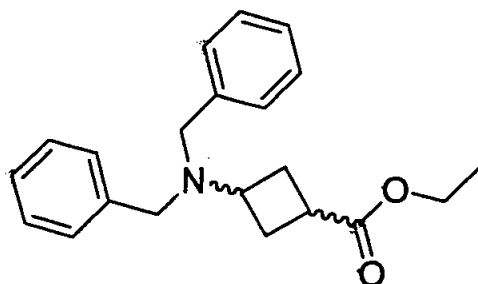


#### 25 1A. Éster etílico del ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico

Una solución de ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico (6,0 g, 52,4 mmol; *J. Org. Chem.* 1988 53, 3841-3843), ortoacetato de trietilo (28,8 ml, 157 mmol) y tolueno (120 ml) se calentó a 110°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1,0 N (120 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,5 g, rendimiento de 80%) en forma de un aceite.

*Handwritten signature*

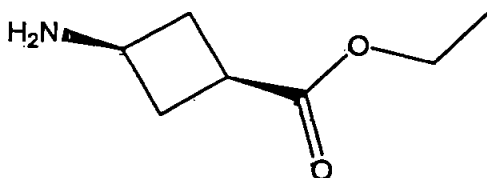
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_4$ )  $\delta$  1,23 (t, 3H), 3,30 (m, 5H), 4,14 (c, 2H).



1B. Éster etílico del ácido 3-dibencilamino-ciclobutanocarboxílico

Se añadieron dibencilamina (0,150 g, 0,77 mmol) y triacetoxiborohidruro  
 5 sódico (0,300 g, 1,4 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-oxo-  
 ciclobutanocarboxílico (0,100 g, 0,700 mmol) y ácido acético/THF (al 10%, 4,4 ml) y  
 la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se concentró al  
 vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con agua,  
 NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar el  
 10 producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1:9 - 3:7 de  
 EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,180 g, rendimiento de 73%,  
 relación 10:1 de *cis:trans*) en forma de un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,22 (t, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,70  
 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,50 (s, 4H), 4,09 (c, 2H), 7,30 (m, 10H); ESI-MS: 323 (MH<sup>+</sup>).



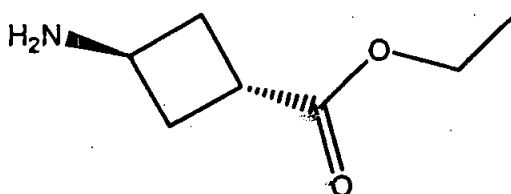
15

1C. Éster etílico del ácido *cis*-3-amino-ciclobutanocarboxílico, hidrocloreto

Se añadió Pd/C (al 10% en peso, 0,50 g, 0,30 mmol) a una solución de éster  
 etílico del ácido 3-dibencilamino-ciclobutanocarboxílico (1,0 g, 3,09 mmol), etanol  
 (48,0 ml), agua (3,0 ml) y ácido acético (0,20 ml, 3,09 mmol) en un frasco agitador  
 20 Parr. La mezcla de reacción se presurizó a 310,26 kPa (45 psi) con H<sub>2</sub> y se agitó a  
 temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado  
 se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en etanol (2,0 ml) y se  
 añadió HCl (2 M en éter dietílico, 0,77 ml). La suspensión se filtró para proporcionar  
 un sólido bruto (0,30 g). El sólido se recrystalizó en alcohol isopropílico (4,0 ml) para  
 25 proporcionar el compuesto del título (0,100 g, rendimiento de 45%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,23 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 3,03  
 (m, 1H), 4,12 (c, 2H); ESI-MS: 144 (MH<sup>+</sup>).

20

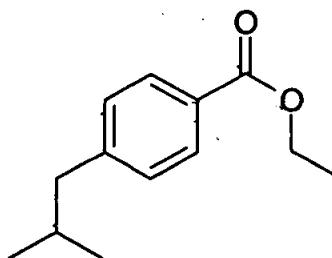


**1D. Éster etílico del ácido *trans*-3-amino-ciclobutanocarboxílico, hidrocloreuro**

Se cargó éster etílico del ácido 3-dibencilamino-ciclobutanocarboxílico (mezcla de *cis*/*trans*) en una columna de HPLC preparativa Chiralpak AD-H de 2 x 25 cm (detección UV a 210 nm) usando una mezcla 85:15 (vol:vol) de heptano:etanol como fase móvil a una velocidad de 10 ml/min. El eluyente que contenía el isómero de elución más rápida (*R<sub>f</sub>*: 19,74 min) se concentró al vacío. El residuo se trató con Pd/C mediante procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 1C para la preparación de éster etílico del ácido *cis*-3-amino-ciclobutanocarboxílico, hidrocloreuro para proporcionar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,13 (c, *J* = 0,83 Hz, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 1,24 (t, *J*=0,83 Hz, 3H); ESI-MS: 144 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación 2**

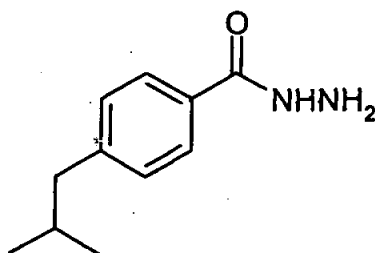


**2A. 4-Isobutilbenzoato de etilo**

Se añadió lentamente ortoacetato de trietilo (15,4 ml, 84,2 mmol) a una solución de ácido isobutilbenzoico (5,0 g, 28,1 mmol) y tolueno (60 ml) a temperatura ambiente. La solución heterogénea resultante se calentó a 115°C y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1 N (60 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (5,59 g, rendimiento d 97%) en forma de un aceite transparente.

ESI-MS: 207,3 (MH<sup>+</sup>); *R<sub>f</sub>* de HPLC: 2,9 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 95%.

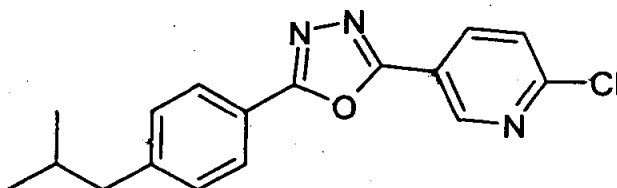
226



#### 2B. 4-Isobutilbenzohidrazida

Se añadió lentamente hidrazina monohidrato (2,43 g, 48,5 mmol) a una solución heterogénea de 4-isobutilbenzoato de etilo (5,0 g, 24,2 mmol) y H<sub>2</sub>O y se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido amarillo se lavó con agua fría (1 x 20 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (3,33 g, rendimiento de 78%) en forma de un sólido amarillo.

ESI-MS: 177,1 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 0,8 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 95%.

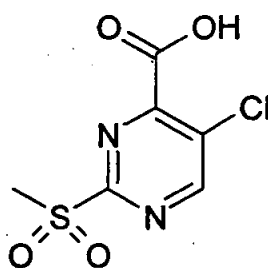


#### 2C. 2-cloro-5-[5-(4-isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina

Se añadió cloruro de *N,N*-dimetil(clorosulfonil)metaniminio (1,57 g, 0,01 mol) a una solución de ácido 6-cloronicotínico (1,58 g, 0,01 mol) y diclorometano (20 ml) a 0°C y se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 4-isobutilbenzohidrazida (5,29 g, 0,03 mol), seguido de la adición gota a gota de una solución de trietilamina (12,3 ml, 0,09 mol) en diclorometano (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se recrystalizó en metanol:acetona (10:1) para dar el compuesto del título (2,57 g, rendimiento de 82%) en forma de un sólido blanco.

ESI-MS: 314,1 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 3,4 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.

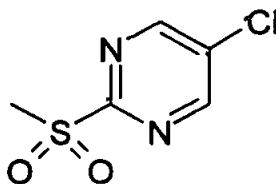
### Preparación 3



#### 3A. Ácido 5-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina-4-carboxílico

Una mezcla agitada de ácido 5-cloro-2-(metiltio)pirimidina-4-carboxílico (8,0 g, 39 mmol) y ácido acético (30 ml) se trató gota a gota con peróxido de hidrógeno acuoso al 25% (11,5 ml, 85 mmol) durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con agua fría (2 x 50 ml) y se secó para producir el compuesto del título (5,8 g, rendimiento de 63%) en forma de un sólido blanco.

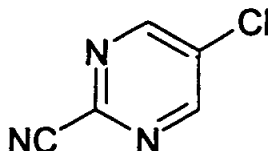
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 2,71 (s, 3H).



#### 3B. 5-Cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina

Se calentó ácido 5-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina-4-carboxílico (5,7 g, 24 mmol) a la temperatura de reflujo en anisol (8 ml) hasta que cesó el desprendimiento de dióxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con éter de petróleo ligero (1 x 50 ml) y se secó para obtener el compuesto del título (4,10 g, rendimiento de 88%) en forma de un sólido naranja claro.

ESI-MS: 193,5 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 1,8 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.



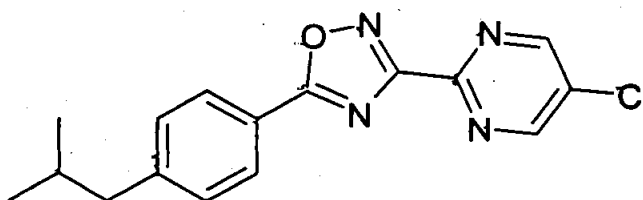
#### 3C. 5-Cloropirimidina-2-carbonitrilo

Una solución de 5-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina (3,5 g, 18,1 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se trató en porciones a 10°C durante 10 minutos con

270

cianuro sódico (0,9 g, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más, se diluyó con agua fría (30 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua fría (1 x 30 ml) y se secó para obtener (2,05 g, rendimiento de 81%) en forma de un sólido amarillo pálido.

5 ESI-MS: 139 (MH<sup>+</sup>).

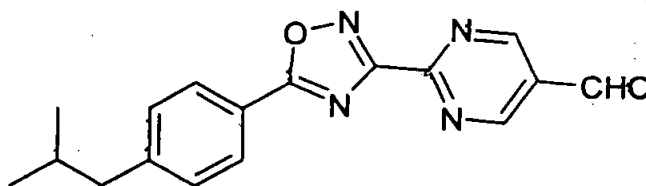


3D. 5-Cloro-2-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirimidina

El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloropirimidina-2-carbonitrilo mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4A-4B para la preparación de 2-cloro-5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina.

10

ESI-MS: 315,7 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 3,4 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.



3E. 2-[5-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirimidina-5-carbaldehído

Se añadió n-butilitio (4,77 ml, 7,16 mmol) a una solución de 5-cloro-2-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirimidina (1,5 g, 4,77 mmol) y THF (50 ml) a -78°C, la mezcla se agitó durante 7 horas, a la mezcla de reacción se le añadió DMF (3 ml), se calentó a 0°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,13 g, rendimiento de 76%) en forma de un sólido naranja.

15

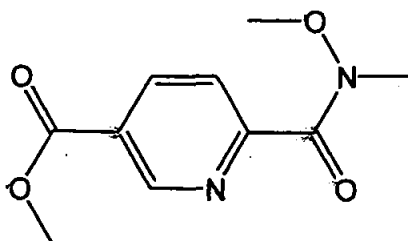
20

ESI-MS: 309,5 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 3,0 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 87%.

25

2021

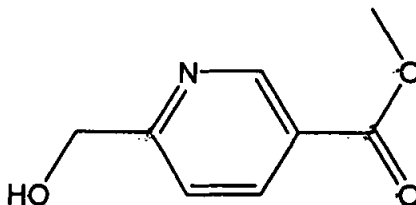
#### Preparación 4



##### 4A. Éster metílico del ácido 6-(metoxi-metil-carbamoil)-nicotínico

Una solución de 5-metil éster del ácido piridina-2,5-dicarboxílico (1,0 g, 5,52 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (0,984 g, 6,07 mmol), 1,2-dicloroetano (30,0 ml) y DMF (8,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,535 g, 5,52 mmol) y trietilamina (1,15 ml, 8,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (20,0 ml) y se lavó con agua, HCl 0,5 N y NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1,0 g, rendimiento de 81%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,82 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).



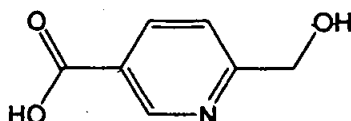
##### 4B. Éster metílico del ácido 6-hidroximetil-nicotínico

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,5 M en tolueno, 9,82 ml) a una solución de éster metílico del ácido 6-(metoxi-metil-carbamoil)-nicotínico (1,1 g, 4,91 mmol) en THF (50 ml) a -78°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78°C, se inactivó con HCl al 5%/etanol y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. A la mezcla de reacción bruta se le añadió MeOH (15,0 ml) y se enfrió a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió en dos porciones borohidruro sódico (0,280 g, 7,20 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió más borohidruro sódico (0,136 g, 3,6 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se

230

agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (75,0 ml), se calentó con agua y NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para producir éster metílico del ácido 6-hidroximetil-nicotínico (0,400 g, rendimiento de 49%) en forma de un sólido.

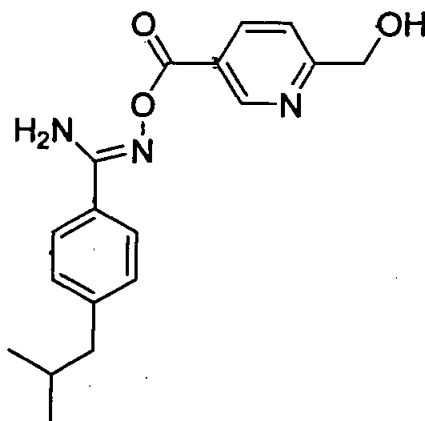
5 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,94 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 9,14 (s, 1H).



#### 4C. Ácido 6-hidroximetil-nicotínico

Una solución de éster metílico del ácido 6-hidroximetil-nicotínico (0,400 g, 2,38 mmol) en NaOH 1,0 N (25,0 ml) y metanol (10,0 ml) se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 7,0 con HCl 1,0 N. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la sal resultante se suspendió en DMF y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

ESI-MS: 154 (MH<sup>+</sup>).



15

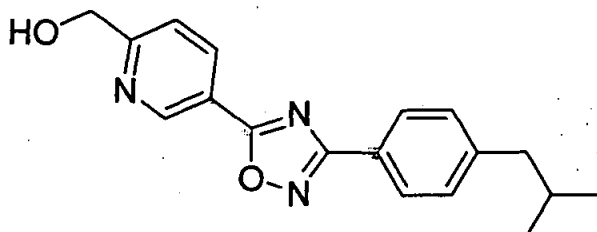
#### 4D. O-(6-Hidroximetil-nicotinil)-N-hidroxi-4-isobutil-benzamidina

Se añadieron 1,1'-carbonildiidimidazol (0,385 g, 2,38 mmol) y trietilamina (0,660 ml, 8,94 mmol) a una solución de ácido 6-hidroximetil-nicotínico (0,365 g, 2,38 mmol) y DMF (25,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió N-hidroxi-4-isobutil-benzamidina (0,457 g, 2,38 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (125,0 ml), se calentó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (0,052 g, rendimiento de 6,7%) en forma de un sólido.

25

23

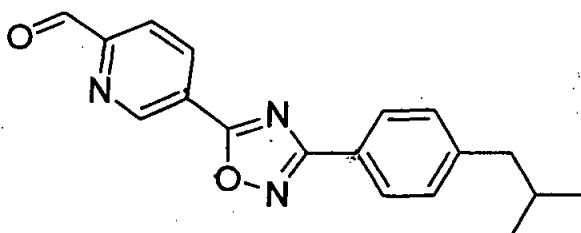
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81 (d, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,38 (d, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (s, 1H).



4E-5-[3-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridin-2-il]-metanol

5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 3,5 ml) a una solución de O-(6-hidroximetil-nicotinil)-N-hidroxi-4-isobutil-benzamidina (0,778 g, 2,38 mmol) y THF (10,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50,0 ml) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),  
10 se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1:9 - 1:1 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,05 g, rendimiento de 6,7%) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,54 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,51 (d, 1H), 9,38 (s, 1H); ESI-MS: 310  
15 (MH<sup>+</sup>).



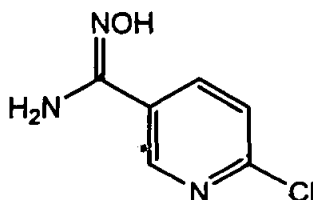
4F-5-[3-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina-2-carbaldehído

Una solución de 5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-il]-metanol (0,050 g, 0,161 mmol), reactivo de Dess Martin (0,3 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,56 ml, 0,169 mmol) y diclorometano (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió más reactivo de Dess Martin (0,3 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,28 ml, 0,084 mmol) y la agitación se mantuvo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N (2,0 ml) y éter dietílico (2,0 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con NaOH 1,0 N y  
25 salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (0,060 g) en forma de un sólido blanco bruto.

232

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90 (d, 6H), 1,92 (m, 1H), 2,54 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,59 (s, 1H) 10,2 (s, 1H); ESI-MS: 308 ( $\text{MH}^+$ ).

### Preparación 5

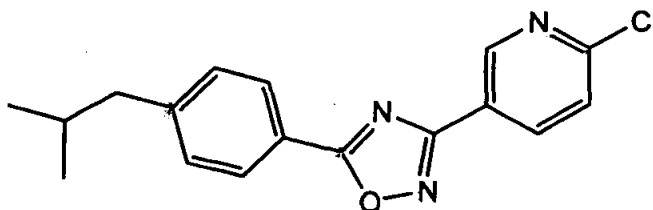


5

#### 5A. 6-Cloro-N'-hidroxipiridina-3-carboximidamida

Se añadió trietilamina (68 ml, 498 mmol) a una solución de 6-cloronicotinonitrilo (30,0 g, 217 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (33,0 g, 476 mmol) y etanol (325 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas a 75°C. La mezcla de  
10 reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$  (400 ml) y se concentró parcialmente al vacío. La suspensión resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco bruto (37,5 g).

$R_f$  de HPLC: 2,46 minutos (método de HPLC 4); Pureza por HPLC: 100%.



15

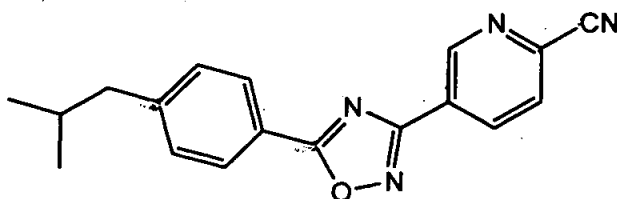
#### 5B. 2-Cloro-5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina

Una solución de ácido 4-isobutilbenzoico (19,5 g, 110 mmol), PyBOP (57,6 g, 111 mmol), diisopropiletilamina (19 ml, 111 mmol) y diclorometano (1,0 l) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió 6-cloro-N'-hidroxipiridina-3-carboximidamida (19,0 g, 111 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura  
20 ambiente durante 12 horas y se filtró. El sólido blanco (35,0 g) se trató con TBAF (1M en THF, 159 ml, 158 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en  $\text{H}_2\text{O}$  (1,0 l) y se filtró para proporcionar el compuesto del título (29,6 g, rendimiento de 87%) en forma de un sólido blanco.

25

ESI-MS: 314,2 ( $\text{MH}^+$ );  $R_f$  de HPLC: 3,6 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.

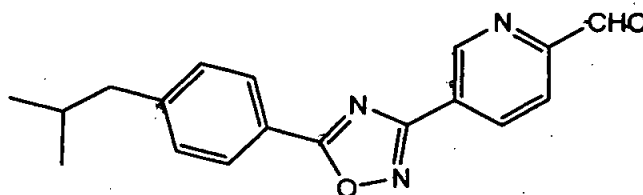
23



5C. 5-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-carbonitrilo

Una solución de 2-cloro-5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina (5,0 g, 16,0 mmol), cianuro de cinc (1,13 g, 9,58 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,74 g, 0,64 mmol) y DMF (16 ml) se agitó a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 2:8 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (2,87 g, rendimiento de 59%) en forma de un sólido.

ESI-MS: 305,2 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 3,2 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.



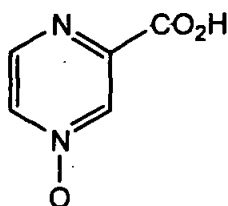
5D. 5-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-carbaldehído

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,5 M en tolueno, 6,36 ml) a una solución enfriada (-78°C) de 5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-carbonitrilo (2,87 g, 9,44 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) y se agitó durante 3 horas a -78°C, con adición de más hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,5 M en tolueno, 2 x 1,57 ml) a 0,5 horas y a 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó a -78°C con HCl 1 N (20 ml), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido (pH = 12), se filtró y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,79 g, rendimiento de 95%) en forma de un sólido naranja.

ESI-MS: 308,2 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 9,34 minutos (método de HPLC 4); Pureza por HPLC: 95%.

234

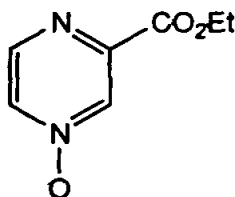
Preparación 6



6A. Ácido 4-oxi-pirazina-2-carboxílico

Se añadió agua (35 ml) a una solución de peróxido de hidrógeno (al 30% en peso en H<sub>2</sub>O, 9,14 ml, 80,6 mmol) y NaW<sub>2</sub>O x 2 H<sub>2</sub>O (0,67 g, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se ajustó a un valor de pH = 2 con ácido sulfúrico (diluido con 15 ml de H<sub>2</sub>O). A la mezcla de reacción se le añadió ácido pirazina-2-carboxílico (10,0 g, 80,6 mmol), se agitó durante 2 horas a 80°C y durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O fría (35 ml) y se secó para dar el compuesto del título (8,3 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

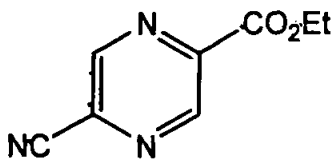
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>4</sub>) δ 14,0 (s a, 1H), 8,61-8,59 (m, 2H), 8,48 (dd, J = 4,0, 1,9 Hz, 1H).



6B. Éster etílico del ácido 4-oxi-pirazina-2-carboxílico

Se burbujeó gas HCl a través de una solución de ácido 4-oxi-pirazina-2-carboxílico (20,0 g, 143 mmol) y EtOH (300 ml) durante 30 minutos y se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se filtró para dar el compuesto del título (15,0 g, 63%) en forma de un sólido pardo.

R<sub>t</sub> de HPLC: 2,45 minutos (método de HPLC 4); Pureza por HPLC: 98%.



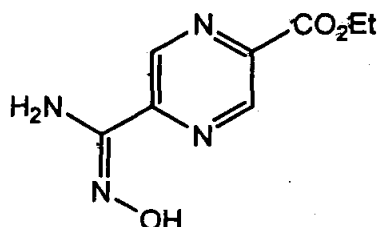
6C. Éster etílico del ácido 5-ciano-pirazina-2-carboxílico

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-oxi-pirazina-2-carboxílico (1,0 g, 5,95 mmol), trietilamina (4,06 ml, 29,8 mmol) y acetonitrilo (40 ml) se agitó durante 5 minutos y se añadió lentamente cianofosfonato de dietilo (3,15 ml, 20,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas en un tubo cerrado

23

herméticamente, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se redisolvió en EtOH (10 ml), se agitó durante 3 horas y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1:9 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,65 g, 63%) en forma de un sólido amarillo.

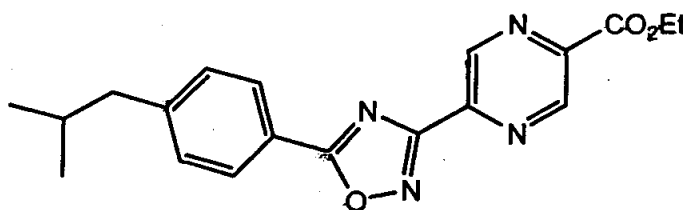
R<sub>f</sub> de HPLC: 1,0 minuto (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.



6D. 5-[Amino(hidroxiimino)metil]pirazina-2-carboxilato de etilo

Se añadió trietilamina (7,08 ml, 51,9 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 5-ciano-pirazina-2-carboxílico (4,0 g, 22,6 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,45 g, 49,7 mmol) y EtOH (32 ml) y se agitó a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se disolvió en H<sub>2</sub>O (30 ml). La solución acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (2,95 g, 62%) en forma de un sólido amarillo.

ESI-MS: 211,3 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> de HPLC: 3,28 minutos (método de HPLC 4); Pureza por HPLC: 100%.



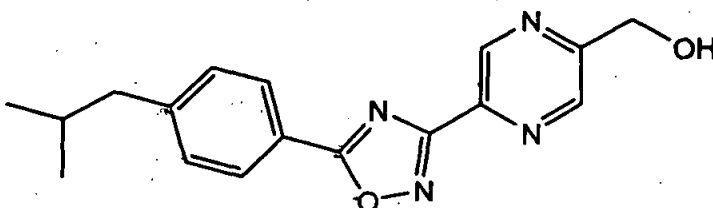
6E. 5-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirazina-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de ácido 4-isobutilbenzoico (0,28 g, 1,59 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,042 g, 0,31 mmol), tetrafluoroborato de N-[(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-N-metilmetanaminio (0,51 g, 1,59 mmol), diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,86 mmol) y dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió 5-[amino(hidroxiimino)metil]pirazina-2-carboxilato de etilo (0,33 g, 1,57 mmol) y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente y durante 6 horas a 100°C. La

226

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se filtró. El precipitado se disolvió en EtOAc (10 ml), se calentó con NaOH 1 N (3 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (0,15 g, 27%) en forma de un sólido blanco.

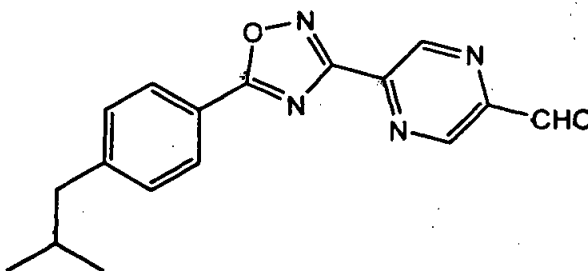
- 5 ESI-MS: 353,2 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> de HPLC: 8,76 minutos (método de HPLC 4); Pureza por HPLC: 100%.



6F. {5-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirazin-2-il}metanol

- Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,5 M en tolueno, 2,12 ml) a una solución fría (-78°C) de 5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirazina-2-carboxilato de etilo (0,51 g, 1,45 mmol) en tolueno (10 ml) y se agitó durante 0,5 horas a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a 0°C, se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,50 g) en forma de un aceite naranja bruto.

ESI-MS: 311,4 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> de HPLC: 2,7 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.



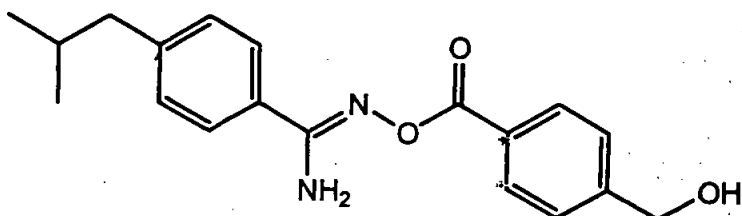
6G. 5-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirazina-2-carbaldehído

- El compuesto del título se preparó a partir de {5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirazin-2-il}metanol mediante procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 4F para la preparación de 5-[3-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina-2-carbaldehído.

ESI-MS: 310,3 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> de HPLC: 2,8 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.

297

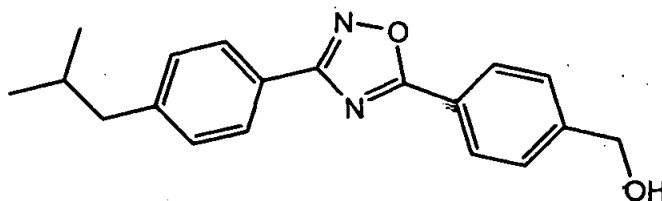
### Preparación 7



#### 7A: N'-[4-(Hidroximetil)benzoil]oxi-4-isobutilbencenocarboximidamida

Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2,37 g, 14,6 mmol) a una solución de  
5 ácido 4-hidroximetilbenzoico (2,00 g, 13,1 mmol) y DMF (50 ml) y se agitó a  
temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió N'-hidroxi-4-isobutilbenzamidina  
(2,54 g, 13,2 mmol) y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó  
con agua, provocando la precipitación de un sólido blanco, se filtró, se calentó con  
agua y se secó para dar el compuesto del título (3,08 g, rendimiento de 72%) en  
10 forma de un sólido blanco bruto.

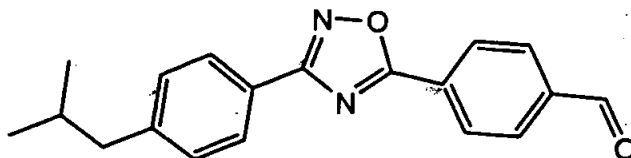
ESI-MS: 327 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 2,8 min. (método de HPLC 5).



#### 7B: {4-[3-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}metanol

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 10 ml) a una  
15 solución de N'-[4-(hidroximetil)benzoil]oxi-4-isobutilbencenocarboximidamida (3,07  
g, 9,42 mmol) y THF (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante  
20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se calentó con agua  
y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el  
compuesto del título (1,33 g, rendimiento de 46%) en forma de un sólido bruto.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (m, 6H), 1,89 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,53  
(m, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,61 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,20 (d, 2H).



#### 7C: 4-[3-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzaldehído

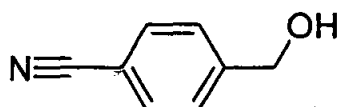
Una solución de {4-[3-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}metanol (1,30  
25 g, 4,21 mmol) y diclorometano (20 ml) se añadió a una solución de peryodinano de

238

Dess-Martin (2,25 g, 5,30 mmol) y diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se calentó con NaOH 1 N (2 veces) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,333 g, 5  
rendimiento de 26%) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (d, 6H), 1,91 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 8,06 (m, 4 H), 8,39 (d, 2H).

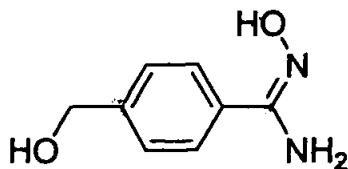
### Preparación 8



#### 10 8A. 4-Hidroximetil-benzonitrilo

Se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (0,85 ml, 6,8 mmol) a una solución de ácido 4-cianobenzoico (1,0 g, 6,8 mmol) y THF (10 ml). A temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 M, 13,6 ml) sin que se observara exotermia. La mezcla de  
15 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo (50 ml), se calentó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,900 g, rendimiento de 95%) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,65 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,53 (d, 2H).



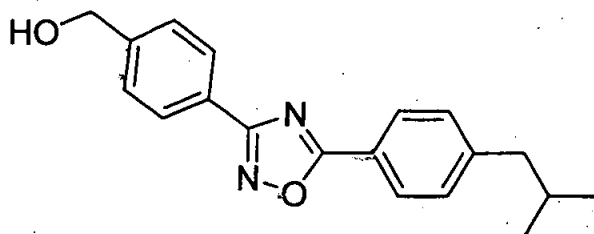
20

#### 8B. N-Hidroxi-4-hidroximetil-benzamidina

Se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (5,17 g, 75,0 mmol) y bicarbonato sódico (12,6 g, 150 mmol) a una solución de 4-hidroximetil-benzonitrilo (5,0 g, 37,5 mmol) y metanol (65,0 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 12  
25 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (6,0 g, rendimiento de 48%) en forma de un sólido oleoso.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,60 (s, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

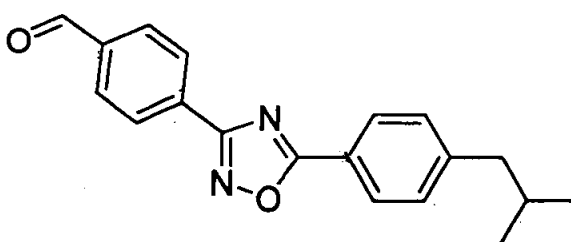
299



8C. 4-[5-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil-metanol

Una solución de ácido 4-isobutil-benzoico (451 mg, 2,53 mmol) y 1,1'-  
 carbonildiimidazol (491 mg, 3,03 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura  
 ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió *N*-hidroxi-4-  
 hidroximetil-benzamidina (420 mg, 2,53 mmol), se agitó a temperatura ambiente  
 durante 18 horas y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó  
 con hidróxido sódico acuoso (0,25 N), agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y  
 se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con una solución de fluoruro de  
 tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 2,78 ml) y THF (6 ml) y se agitó a temperatura  
 ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se  
 extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al  
 vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, de 1:9 a 2:3 de  
 EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (193 mg, rendimiento de 29%)  
 en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (d, 6H), 1,91 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,14 (d, 2H); ESI-MS: 309 (MH<sup>+</sup>).



8D. 4-[5-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído

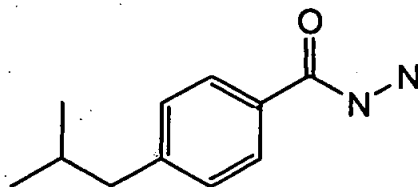
Una solución de cloruro de metileno (10,4 ml) se enfrió a -78°C. A esta  
 solución se le añadieron dimetilsulfóxido (416 µl) y cloruro de oxalilo (340 µl) y la  
 solución se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 4-[5-  
 (4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil-metanol (574 mg, 1,86 mmol) y  
 diisopropil etil amina (2,7 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. La  
 mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se  
 diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con HCl 1 N, bicarbonato sódico  
 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se

240

concentró al vacío para proporcionar un residuo bruto. Este residuo se suspendió en hexanos (10 ml) y se calentó a reflujo. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora y se filtró. El sólido se lavó con una cantidad mínima de hexanos fríos y se secó al vacío para dar el compuesto del título (183 mg, rendimiento de 32%) en forma de un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90 (d, 6H), 1,91 (m, 1H), 2,56 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,34 (d, 2H), 10,1 (s, 1H); ESI-MS: 307,4 ( $\text{MH}^+$ ).

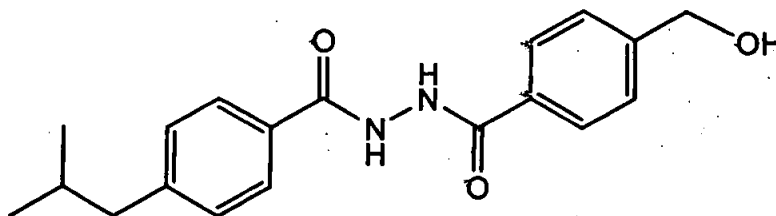
#### Preparación 9



#### 10 9A: 4-Isobutilbenzohidrazida

Una solución de ácido isobutilbenzoico (2,00 g, 11,2 mmol) en DMF (10 ml) se trató con HBTU (4,25 g, 11,2 mmol), diisopropiletilamina (7,24 g, 56,0 mmol) y después hidrazina (1,80 g, 56,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se calentó con  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (ac.) y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,10 g, 91%) en forma de un sólido blanco.

ESI-MS: 193 ( $\text{MH}^+$ ).

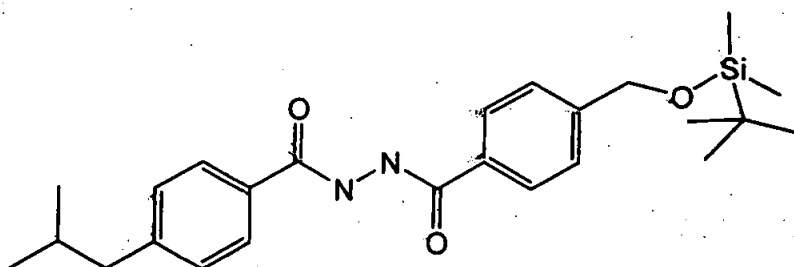


#### 9B: 4-(Hidroximetil)-N'-(4-isobutilbenzoil)benzohidrazida

20 Se añadió 4-isobutilbenzohidrazida (2,10 g, 10,9 mmol) a una solución agitada de ácido 4-hidroximetilbenzoico (1,66 g, 11,2 mmol), HBTU (4,25 g, 11,2 mmol), diisopropiletilamina (1,45 g, 11,2 mmol) y DMF (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se calentó con  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (ac.) y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituro con acetato de etilo y se filtró para dar el compuesto del título (2,01 g, rendimiento de 56%).

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,78 (d, 6H), 1,77 (m, 1H), 2,42 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,76 (d, 2H); ESI-MS: 327 ( $\text{MH}^+$ ).

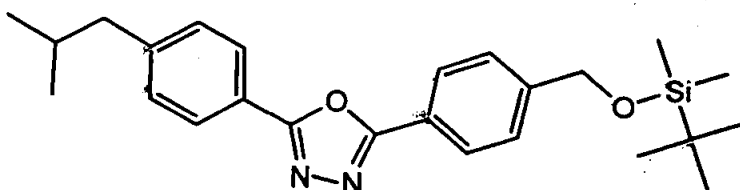
gpl



**9C: N'-(4-Isobutil-benzoyl)-hidrazida del ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzoico**

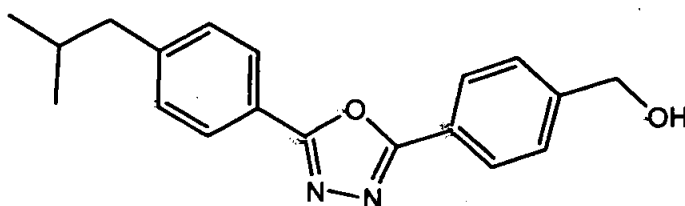
Se añadió cloruro de t-butildimetilsililo (0,220 g, 1,33 mmol) a una solución agitada de 4-(hidroximetil)-N'-(4-isobutilbenzoyl)benzohidrazida (0,326 g, 1,16 mmol) e imidazol (0,090 g, 1,33 mmol) y DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se calentó con agua y se concentró al vacío para producir un sólido blanco. El sólido se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,50 g, rendimiento de 97%) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,10 (s, 6H), 0,78 (d, 6H), 0,95 (s, 9 H), 1,77 (m, 1H), 2,51 (d, 2H), 4,78 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,87 (d, 2H); ESI-MS: 441 ( $\text{MH}^+$ ).



**9D: 2-[4-({[tert-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]-5-(4-isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol**

Se añadió N'-(4-isobutil-benzoyl)-hidrazida del ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-benzoico (0,513 g, 1,16 mmol) a una solución de hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoi)triethylamonio (1,39 g, 5,82 mmol), DMF (2 ml) y THF (23 ml) y la mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas en un vial cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se calentó con agua (3 veces), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,50 g, rendimiento de 100%) en forma de un sólido blanco bruto.

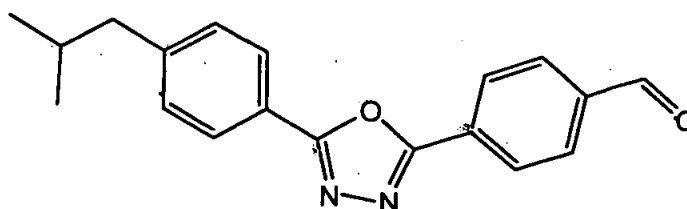


gpc

9E: {4-[5-(4-Isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}metanol

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 2,0 ml) a una solución de 2-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]-5-(4-isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol (0,50 g, 1,18 mmol) y THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se calentó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,322 g, rendimiento de 88%) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94 (d, 6H), 1,93 (m, 2H), 2,60 (d, 2H), 4,85 (d, 2H), 7,35 (2, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,17 (d, 2H).

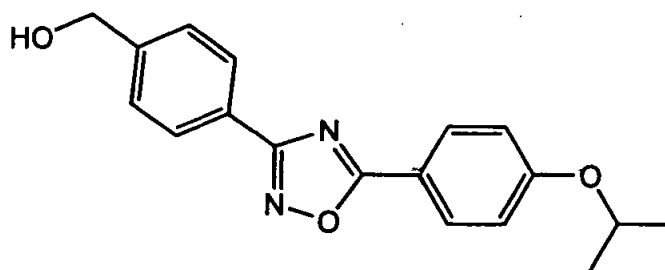


9F: 4-[5-(4-Isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzaldehído

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,576 g, 21,4 mmol) a una solución de {4-[5-(4-isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}metanol (0,322 g, 1,04 mmol) y diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 M (10 ml), se agitó durante 15 minutos y después se añadió más NaOH 1 N (5 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,322 g, rendimiento d 88%) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (d, 6H), 1,91 (m, 1H), 2,56 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 8,06 (m, 4 H), 8,32 (d, 2H), 10,1 (s, 1H).

Preparación 10



10A: 4-[5-(4-Isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenilmetanol

Una solución de ácido 4-iso-propoxibenzoico (2,0 g, 11,1 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbdiimida (2,13 g, 11 mmol), 1-

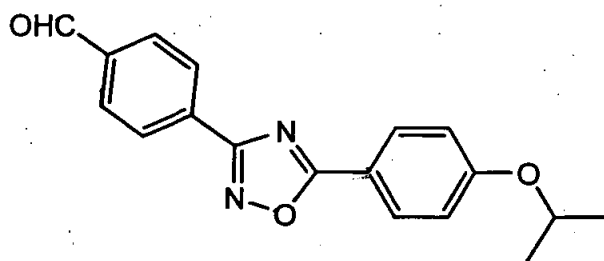
243

hidroxibenzotriazol hidrato (1,50 g, 11,1 mmol) y DMF (14 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió N-hidroxil-4-(hidroximetil)benzamidina (1,84 g, 11,1 mmol) y se agitó a 140°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con

5 agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N y NaHCO<sub>3</sub> sat., se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, rendimiento de 58%) en forma de un sólido amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,35 (d, 6H), 4,67 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 8,10 (m, 4H); ESI-MS: 310 (MH<sup>+</sup>).

10

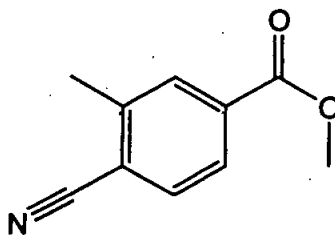


10B. 4-[5-(4-Isopropoxi-fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenilmetanol mediante procedimientos análogos a los descritos en la Preparación 4F para la preparación de 5-[3-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridina-2-carbaldehído.

15

Preparación 11



11A: Éster metílico del ácido 4-ciano-3-metil-benzoico

Se añadieron cianuro de cinc (6,2 g, 52 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4 g, 3 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (20 g, 87 mmol) y DMF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 120°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (700 ml), se calentó con agua y salmuera, se secó

20

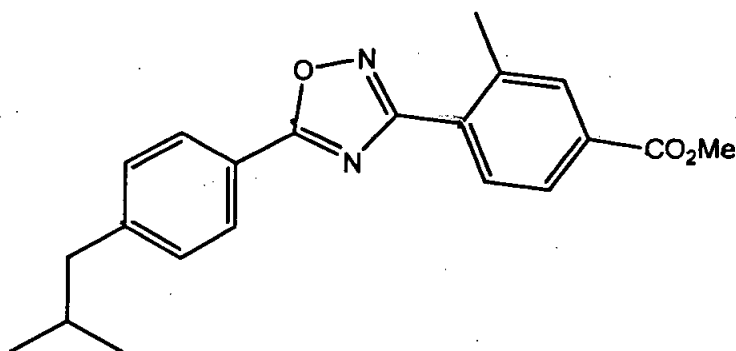
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1:3 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (12,3

25

244

g, rendimiento de 39,8%) en forma de un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,59 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,97 (d, 1H).

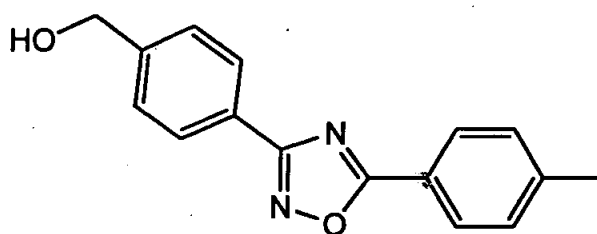


5 11B: Éster metílico del ácido 4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzoico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-ciano-3-metil-benzoico y ácido 4-isobutil-benzoico mediante procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones 8B y 10A para la preparación de *N*-hidroxi-4-hidroximetil-benzamidina y 4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenilmetanol, respectivamente.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (d, 6H), 1,93 (m, 1H), 2,57 (d, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,97 (t, 2H), 8,14 (m, 3H).

Preparación 12



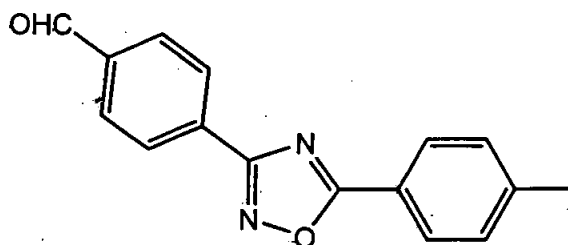
15

12A. {4-[5-(4-Metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}metanol

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-metilbenzoico mediante procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones (8A-8C) para la preparación de {4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol.

20 ESI-MS: 267,3 ( $\text{MH}^+$ );  $R_f$  de HPLC: 2,71 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: >90%.

245

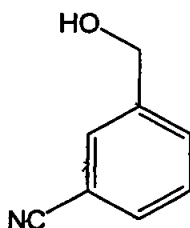


12B. 4-[5-(4-Metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído

Se añadieron Florosil (250 mg) y PCC (121,5 mg, 0,564 mmol) a una solución de {4-[5-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}metanol (75,1 mg, 0,282 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de una capa de gel de sílice. La capa se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1:1 de acetato de etilo:hexanos y los eluyentes combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un residuo bruto.

ESI-MS: 265,1 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> de HPLC: 3,11 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: > 90%.

Preparación 13

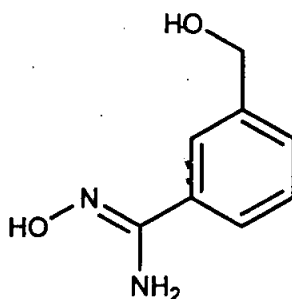


13A. 3-(Hidroximetil)benzonitrilo

Se disolvió ácido 3-cianobenzoico (5 g, 34,0 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron en tres porciones complejo de borano/THF (1 M en THF, 68 ml, 68,0 mmol) y complejo de trifluoruro de borano/eterato de dietilo (4,3 ml, 34,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con metanol y se agitó durante 10 minutos. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 veces). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,19 g, rendimiento de 48%) en forma de un sólido.

H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,6 (s, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (s, 1H)

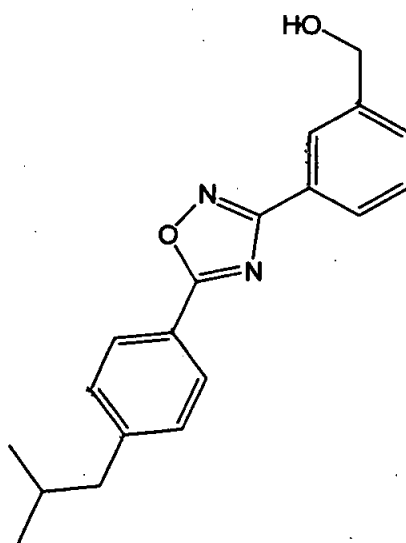
*Handwritten signature*



**13B. N'-Hidroxi-3-(hidroximetil)bencenocarboximidamida**

Se añadieron hidrocloreuro de hidroxilamina (2,29 g, 32,9 mmol) y bicarbonato sódico (5,52 g, 65,8 mmol) a 3-(hidroximetil)benzonitrilo (2,19 g, 16,4 mmol) y metanol (30 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,88 g, rendimiento de 100%) en forma de un sólido.

ESI-MS: 167,1 (MH<sup>+</sup>)



10

**13C. {3-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}metanol**

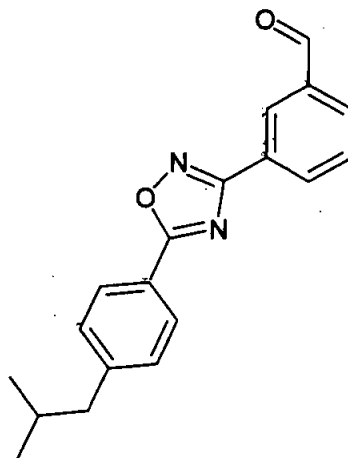
Se añadió carbonildiimidazol (421 mg, 2,60 mmol) a una solución de ácido 4-isobutilbenzoico (386 mg, 2,17 mmol) y DMF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencenocarboximidamida (360 mg, 2,17 mmol) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidróxido sódico 0,25 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo bruto. El residuo bruto se disolvió en THF (6 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 2,4 ml, 2,38

20

247

mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, de 1:9 a 2:3 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (193 mg, rendimiento de 29%) en forma de un sólido.

ESI-MS: 309,2 (MH<sup>+</sup>)

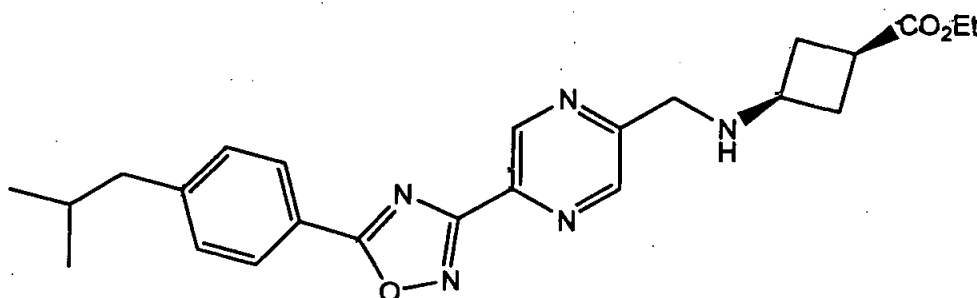


13D. 3-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído

Se añadieron Florosil (400 mg) y clorocromato de piridinio (195 mg, 0,903 mmol) a una solución de {3-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}metanol (139 mg, 0,451 mmol) y cloruro de metileno (2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice. La capa se aclaró con cloruro de metileno (2 veces) y 1:1 de acetato de etilo:hexanos (2 veces). El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un residuo bruto.

ESI-MS: 307,2 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 1

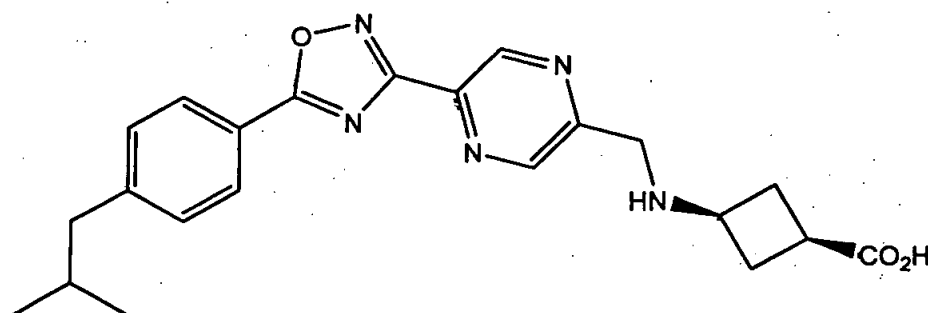


1A. Éster etílico del ácido 3-((5-[5-(4-isobutil-fenil)-1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-ilmetil)-amino)-ciclobutanocarboxílico

Una solución de 5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirazina-2-

*Handwritten signature*

carbaldehído (0,100 g, 0,32 mmol), éster etílico del ácido *cis*-3-amino-ciclobutanocarboxílico (0,056 g, 0,388 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (0,082 g, 0,388 mmol) y dicloroetano (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N (10 ml) y la capa orgánica se aisló, se calentó con H<sub>2</sub>O (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido bruto.

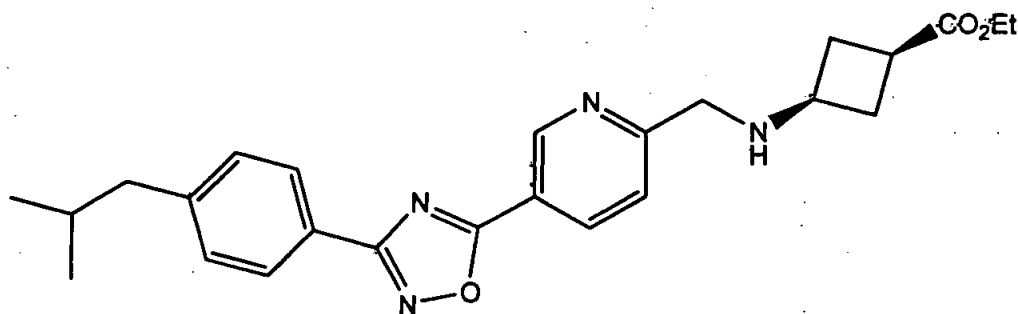


10 1B. Ácido 3-((5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-ilmetil)-amino)-*cis*-ciclobutanocarboxílico

Una solución de éster etílico del ácido 3-((5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-ilmetil)-amino)-ciclobutanocarboxílico, NaOH 2,0 N (1,0 ml) y etanol (3,0 ml) se calentó en un vial cerrado herméticamente en un microondas a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (0,047 g, rendimiento de 36% en 2 etapas) en forma de un sólido blanco.

ESI-MS: 408,5 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 2,2 minutos. (método de HPLC 3); Pureza por HPLC: 95%.

### Ejemplo 2



20

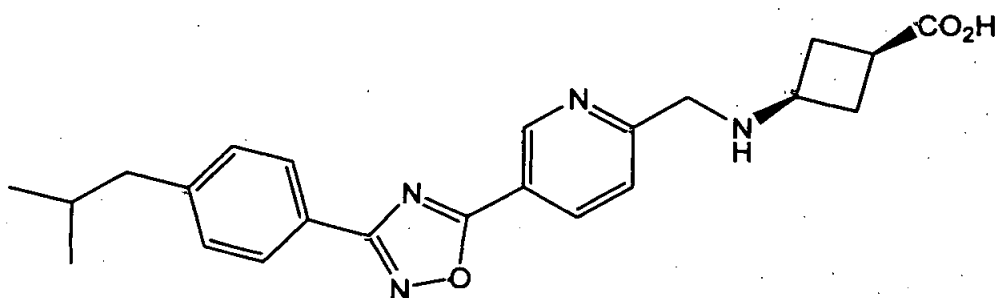
2A. Éster etílico del ácido 3-((5-[3-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridin-2-ilmetil)-amino)-*cis*-ciclobutanocarboxílico

Una solución de 5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridina-2-carbaldehído (0,059 g, 0,192 mmol), éster etílico del ácido *cis*-3-amino-

249

ciclobutanocarboxílico (0,034 g, 0,192 mmol) y ácido acético/THF (al 10%, 3,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,081 g, 0,384 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se inactivó con metanol y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano, se calentó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,075 g, rendimiento de 90%) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (d, 6H), 1,29 (t, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,53 (d, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 4,11 (c, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,44 (d, 2H), 9,35 (s, 1H); ESI-MS: 435 (MH<sup>+</sup>).



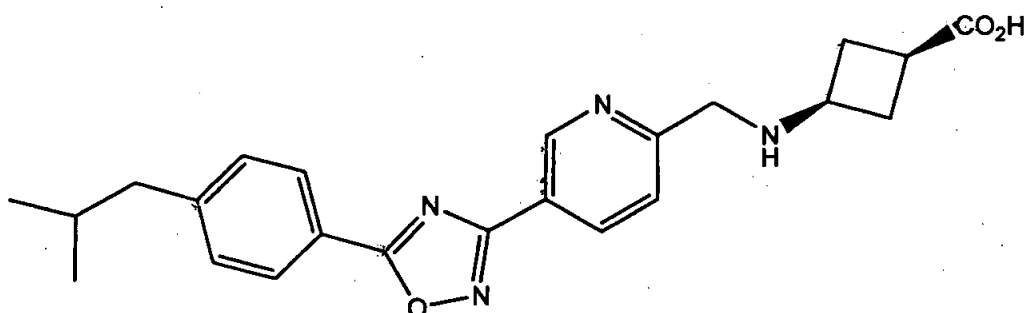
2B. Ácido 3-((5-((3-(4-isobutylfenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-2-ilmetil)-amino)-*cis*-ciclobutanocarboxílico, sal hidrocloreuro

Una solución de éster etílico del ácido 3-((5-((3-(4-isobutylfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-ilmetil)-amino)-*cis*-ciclobutanocarboxílico (0,075 g, 0,172 mmol), NaOH 1,0 N (0,864 ml) y etanol (0,216 ml) se calentó en un vial cerrado herméticamente en un microondas a 100°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó a un valor de pH de 7,0 con HCl 1,0 N y se extrajo con acetato de etilo. A los extractos orgánicos combinados se les añadió HCl (2,0 M en éter dietílico, 0,10 ml) y la mezcla se concentró al vacío para producir el compuesto del título (0,046 g, rendimiento de 66%) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>4</sub>) δ 0,85 (d, 6H), 1,93 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,49 (d, 2H), 3,33 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,62 (d, 2H), 9,33 (s, 1H), 9,74 (s a, 1H); ESI-MS: 407 (MH<sup>+</sup>).

250

### Ejemplo 3

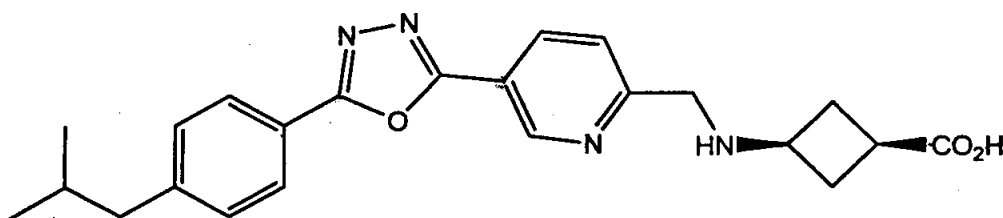


3A. Ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il)-piridin-2-ilmetil]-amino)-cis-ciclobutanocarboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-carbaldehído mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos (1A-1B) para la preparación de ácido 3-({5-[5-(4-isobutilfenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il)-pirazin-2-ilmetil]-amino)-ciclobutanocarboxílico.

10 ESI-MS: 407,3 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> de HPLC: 2,3 min. (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 94%.

### Ejemplo 4



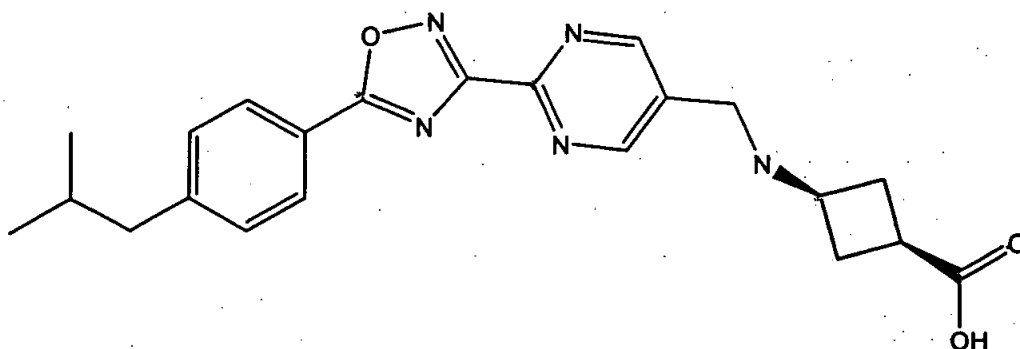
4A. Ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)]-1,3,4}oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilmetil]-amino)-cis-ciclobutanocarboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-5-[5-(4-isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina mediante procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones (5C-5D) y Ejemplos (1A-1B) para la preparación de 5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-carbaldehído y ácido 3-({5-[5-(4-isobutilfenil)]-1,2,4}oxadiazol-3-il)-pirazin-2-ilmetil]-amino)-ciclobutanocarboxílico, respectivamente.

20 ESI-MS: 407,3 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> de HPLC: 2,1 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 92%.

251

**Ejemplo 5**

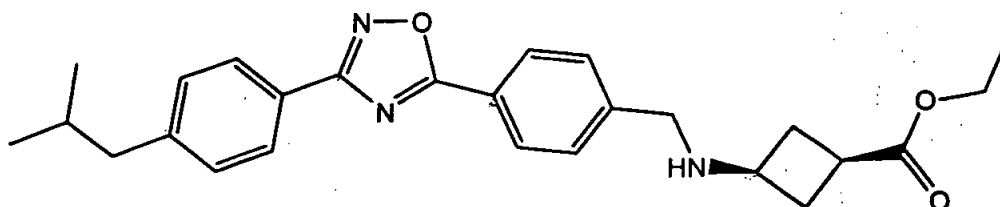


**5A.** Ácido 3-((2-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirimidin-5-ilmetil)-amino)-cis-ciclobutanocarboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirimidina-5-carbaldehído mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos (1A-1B) para la preparación de ácido 3-((5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-ilmetil)-amino)-ciclobutanocarboxílico.

10 ESI-MS: 408,3 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 2,1 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.

**Ejemplo 6**

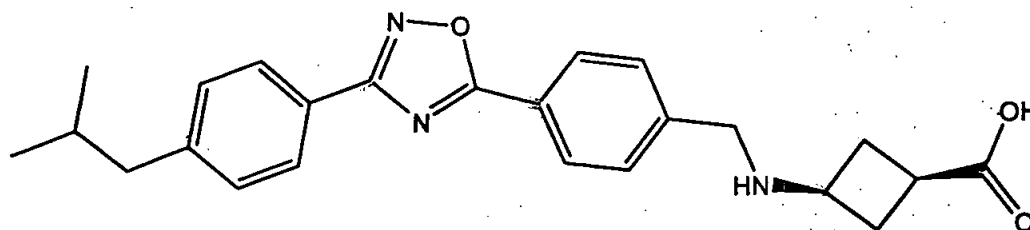


**6A:** cis-3-((4-[3-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencil)amino)ciclobutanocarboxilato de etilo

15 Se añadió hidrocloreto de éster etílico del ácido cis-3-amino-ciclobutanocarboxílico (0,193 g, 1,35 mmol) a una solución de 4-[3-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzaldehído (0,333 g, 1,08 mmol) y ácido acético (2 ml) y THF (18 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,500 g, 2,36 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con agua, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,260 g, rendimiento de 55%) en forma de un sólido blanco.

20 ESI-MS: 434 (MH<sup>+</sup>).

252

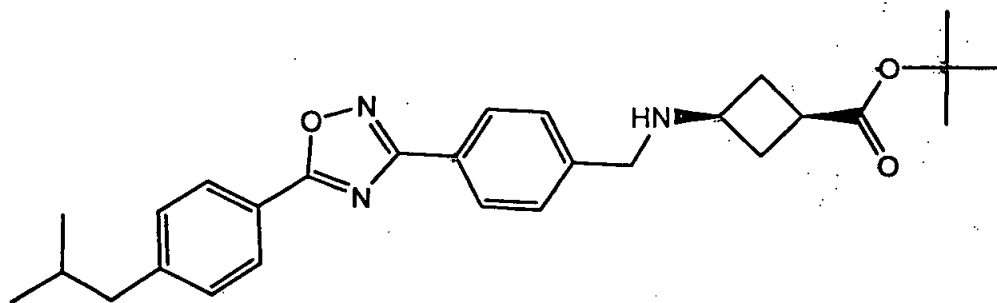


6B: Hidrocloruro del ácido cis-3-((4-[3-(4-isobutylfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencil)amino)ciclobutanocarboxílico

Se añadió NaOH 1 N (3,00 g, 3,00 mmol) a una solución de cis-3-((4-[3-(4-isobutylfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencil)amino)ciclobutanocarboxilato de etilo (0,260 g, 0,600 mmol) y etanol (2 ml) y se calentó a 100°C en un microondas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se ajustó a un valor de pH de 7 con HCl 1 N, provocando la formación de un precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se suspendió en acetato de etilo y se trató con HCl 1 N en éter. La suspensión se filtró y se lavó con éter de petróleo para dar el compuesto del título (0,100 g, rendimiento de 41%) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (d, 6H), 1,87 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,53 (d, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,23 (d, 2H).

Ejemplo 7



7A. Éster *tert*-butilico del ácido 3-((4-[5-(4-isobutyl-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino)-*cis*-ciclobutanocarboxílico

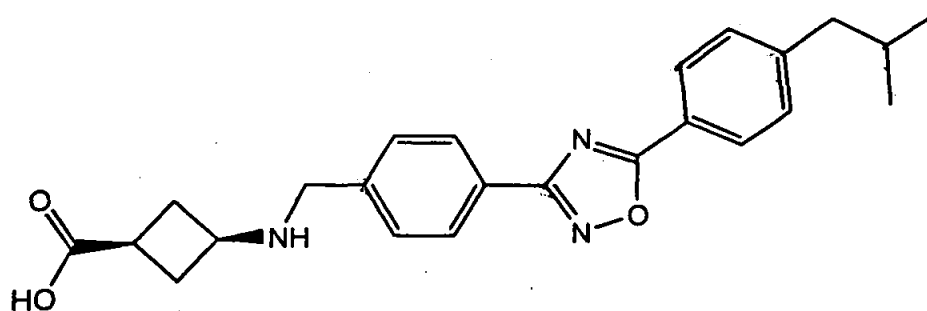
Una solución de éster *tert*-butilico del ácido 3-*cis*-amino-ciclobutanocarboxílico (3,78 g, 19,6 mmol), trietilamina (4,0 ml, 29,4 mmol) y THF (100 ml) se añadió a una solución de 4-[5-(4-isobutyl-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (6,0 g, 19,6 mmol) en ácido acético/THF (1:10, 100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (8,06 g, 39,2 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se trató con metanol (50,0 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano, se calentó secuencialmente con salmuera,

23

QJH

NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1:9 - 1:1 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (4,0 g, rendimiento de 44%) en forma de un sólido.

- 5           <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-D<sub>6</sub>) δ 0,92 (d, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,88 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,61 (d, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,14 (d, 2H); ESI-MS: 461 (MH<sup>+</sup>).

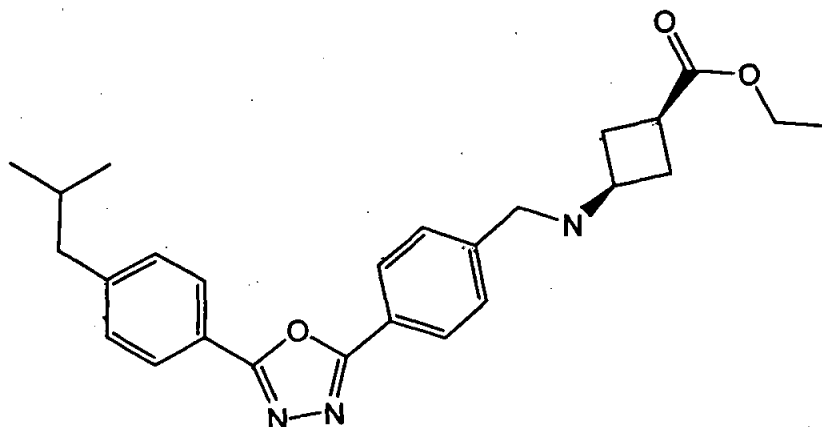


- 10       7B. Ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-ciclobutanocarboxílico, sal hidrocloreto

- 15       Se añadieron HCl (4,0 M en dioxano, 21,6 ml) y agua (3,6 ml) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-ciclobutanocarboxílico (4,0 g, 8,67 mmol) en dioxano (20,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico (50,0 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas y se filtró para producir el compuesto del título (2,8 g, rendimiento de 79%) en forma de un sólido.

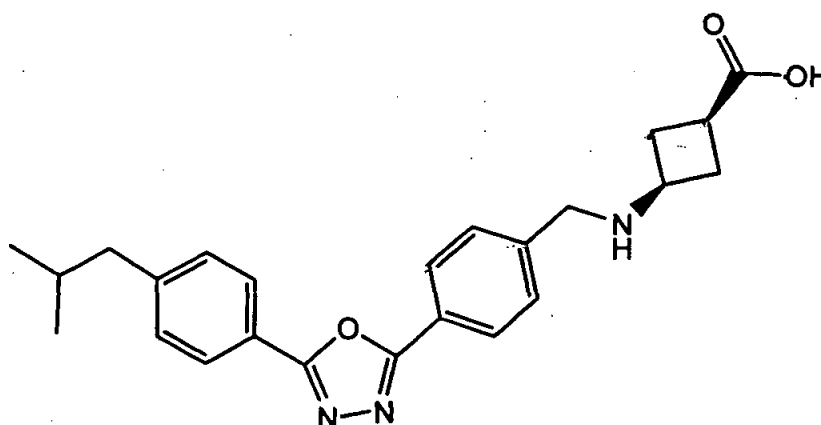
- 20       <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,92 (d, 6H), 1,93 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,62 (d, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,22 (d, 2H); ESI-MS: 405 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 8**



**8A:** cis-3-((4-[5-(4-isobutylfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencil)amino) ciclobutanocarboxilato de etilo

- 5 Una mezcla de hidrocloreto de éster etílico del ácido cis-3-amino-ciclobutanocarboxílico (0,181 g, 1,01 mmol), trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) y diclorometano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 4-[5-(4-isobutylfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzaldehído (0,181 mg, 1,04 mmol) y se agitó durante 2 horas. A la mezcla de
- 10 reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,213 g, 1,01 mmol) y se agitó durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron más hidrocloreto de éster etílico del ácido cis-3-amino-ciclobutanocarboxílico (0,100 mg, 0,773 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,213 g, 1,01 mmol) y se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con agua,
- 15 se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,303 g, rendimiento de 88%) en forma de un sólido blanco.



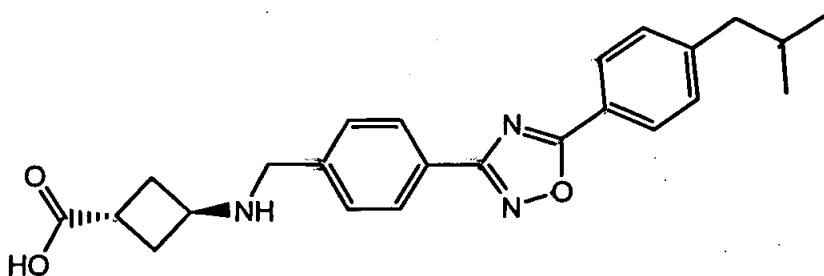
**8B:** Hidrocloreto del ácido cis-3-((4-[5-(4-isobutylfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencil)amino)ciclobutanocarboxílico

956

Una solución de cis-3-({4-[5-(4-isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencil}amino)ciclobutanocarboxilato de etilo (0,300 g, 0,692 mmol), NaOH 1 N (6,0 ml), y metanol (5 ml) se calentó en un horno microondas a 100°C durante 3 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el valor del pH se ajustó a 7 con HCl 1 N, provocando la precipitación de un sólido blanco. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con agua y después se trató con HCl 1 N en éter para dar el compuesto del título (0,170 g, rendimiento de 61%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,91 (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,23 (d, 2H).

### Ejemplo 9

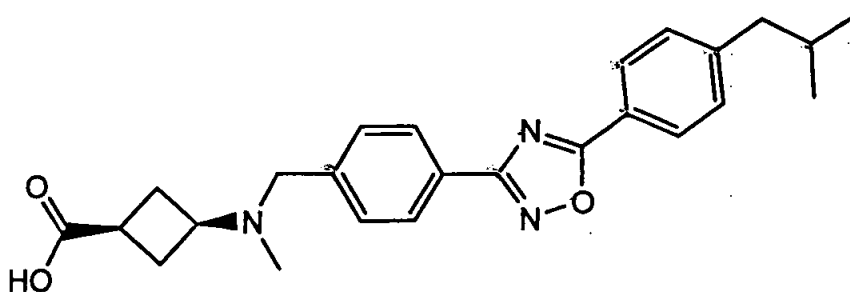


#### 9A. Ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-trans-ciclobutanocarboxílico, sal hidroc্লoruro

El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído y 3-trans-amino-ciclobutanocarboxílico mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos (1A-1B) para la preparación de ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-ilmetil}-amino)-ciclobutanocarboxílico.

ESI-MS: 406,3 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 2,2 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.

### Ejemplo 10

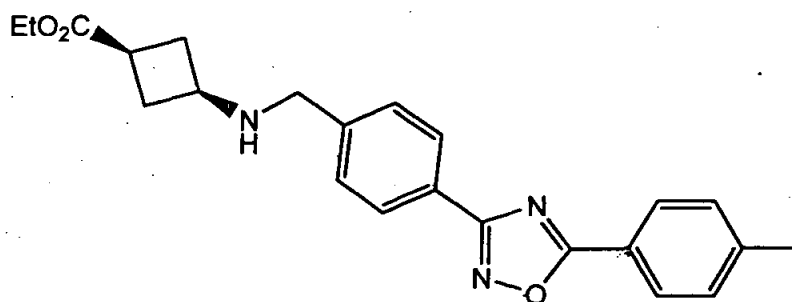


#### 10A. Ácido 3-{metil[4-(5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]amino}-cis-ciclobutanocarboxílico, sal hidroc্লoruro

Una solución de ácido 3-{4-[5(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-ciclobutanocarboxílico (0,100 g, 0,23 mmol), formaldehído (al 37% en peso en agua, 0,10 ml, 0,57 mmol) y ácido acético (al 10% en MeOH, 1,32 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le  
5 añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,047 g, 0,23 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró al vacío para retirar el MeOH. El residuo resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se concentraron al vacío y se trataron con HCl (2,0 M en éter dietílico, 0,10 ml). La suspensión se filtró para producir el compuesto del  
10 título (0,053 g, rendimiento de 55%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,92 (d, 6H), 1,92 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,62 (d, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,26 (d, 2H); ESI-MS: 420 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 11



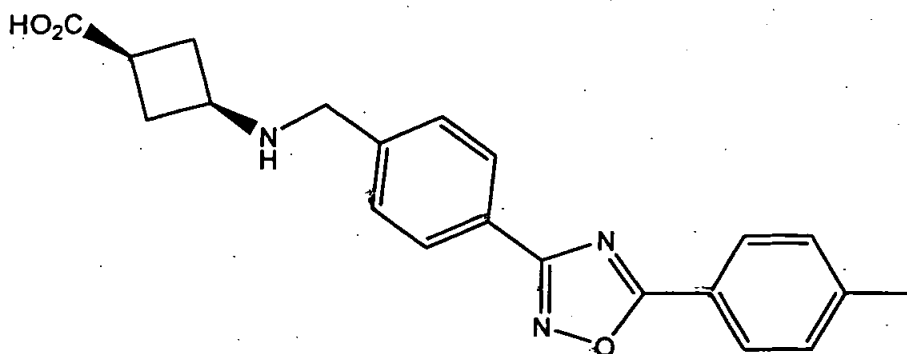
15

#### 11A. Éster etílico del ácido 3-[4-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-*cis*-ciclobutanocarboxílico

Una mezcla de hidrocloreto de éster etílico del ácido *cis*-3-amino-ciclobutanocarboxílico (50,7 mg, 0,282 mmol), trietilamina (0,058 ml, 0,423 mmol) y  
20 THF (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 4-[5-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído (74,5 mg, 0,282 mmol) y AcOH (0,50 ml) y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió cianoborohidruro sódico (35,4 g, 0,563 mmol), se agitó durante 18 horas, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con acetato de etilo. La  
25 fase orgánica se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 2:8 de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (43,6 g, rendimiento de 39,8%) en forma de un sólido.

ESI-MS: 392,2 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 2,19 minutos (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: > 90%.

258



**11B. Hidrocloruro del ácido 3-[4-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-*cis*-ciclobutanocarboxílico**

Se añadieron agua (0,50 ml) y NaOH 1 N (0,11 ml) a una solución de éster  
 5 etílico del ácido 3-[4-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-  
 ciclobutanocarboxílico (43,8 mg, 0,112 mmol) y THF (0,50 ml) y la mezcla se agitó a  
 temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con  
 metanol y se cargó sobre una columna (absorbente de intercambio aniónico en fase  
 sólida). La columna se lavó con agua y THF y se eluyó con ácido acético (al 10% en  
 10 THF). El eluyente se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 (3 ml) y HCl (sat. en éter, 2 ml) y se agitó durante 1 hora. La suspensión se  
 concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (22 mg, rendimiento de  
 49%) en forma de un sólido.

ESI-MS: 364,2 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> de HPLC: 2,0 minutos (método de HPLC 1).

15

**Ejemplos 12-27**

Los Ejemplos 12-27 que se muestran en la siguiente tabla se prepararon  
 usando procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos (11A-11B) para la  
 preparación de ácido 3-[4-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-*cis*-  
 ciclobutanocarboxílico.

| Ejemplo | Nombre del compuesto                                                                                   | MH+   | HPLC    |              |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|--------------|
|         |                                                                                                        |       | Rf(min) | inactivación |
| 12      | Ácido 3-[4-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino]- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico   | 378,2 | 2,1     | 1            |
| 13      | Ácido 3-[4-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino]- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico | 392,2 | 2,4     | 1            |

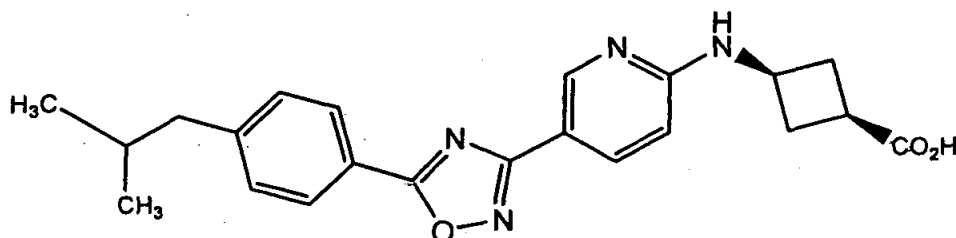
259

| Ejemplo | Nombre del compuesto                                                                                     | MH+   | HPLC    |              |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|--------------|
|         |                                                                                                          |       | Rf(min) | inactivación |
| 14      | Ácido 3-{4-[5-(3-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico     | 378,2 | 2,1     | 1            |
| 15      | Ácido 3-[4-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico            | 346,2 | 2,0     | 1            |
| 16      | Ácido 3-{4-[5-(2-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico     | 378,2 | 2,0     | 1            |
| 17      | Ácido 3-{3-[5-(2-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico     | 378,2 | 2,1     | 1            |
| 18      | Ácido 3-[3-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico            | 362,2 | 1,8     | 1            |
| 19      | Ácido 3-{3-[5-(3-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico     | 378,2 | 2,0     | 1            |
| 20      | Ácido 3-{3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico | 406,2 | 2,3     | 1            |
| 21      | Ácido 3-{3-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico   | 392,2 | 2,3     | 1            |
| 22      | Ácido 3-{3-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico     | 378,2 | 2,1     | 1            |
| 23      | Ácido 3-[3-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico            | 364,2 | 2,0     | 1            |
| 24      | Ácido 3-[2-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico            | 364,2 | 2,0     | 1            |

20

| Ejemplo | Nombre del compuesto                                                                                   | MH+   | HPLC    |              |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|--------------|
|         |                                                                                                        |       | Rf(min) | inactivación |
| 25      | Ácido 3-{2-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico | 392,2 | 2,3     | 1            |
| 26      | Ácido 3-[2-(5-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico          | 364,2 | 1,9     | 1            |
| 27      | Ácido 3-[2-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico          | 364,2 | 1,9     | 1            |

### Ejemplo 28



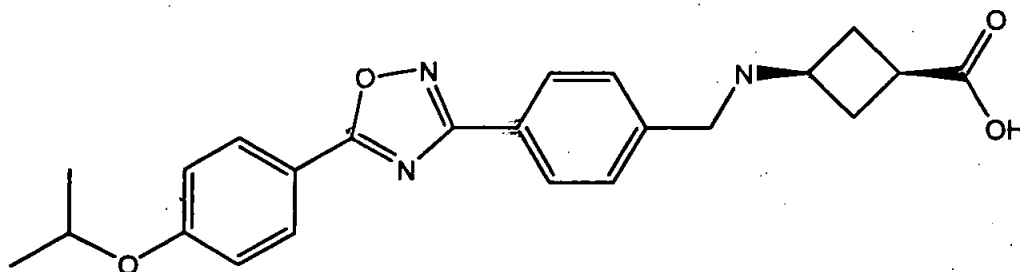
#### 28A: Hidrocloruro del ácido 3-{5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilamino}-ciclobutanocarboxílico

Una solución de 2-cloro-5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina (50 mg, 0,16 mmol), éster etílico del ácido *cis*-3-amino-ciclobutanocarboxílico, hidrocloruro (57,1 mg, 0,319 mmol), fosfato potásico dibásico (58,3 mg, 0,335 mmol) y DMSO (5 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente en 10 microondas a 200°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOH (3 ml). A la mezcla de reacción se le añadieron NaOH (19 mg, 0,478 mmol) y agua (2 ml) y se agitó en un tubo cerrado herméticamente en el microondas a 180°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N (5 ml), se filtró y se secó para proporcionar el 15 compuesto del título (59 mg, rendimiento de 86%) en forma de un sólido.

ESI-MS: 393,2 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> de HPLC: 2,7 minutos. (método de HPLC 1); Pureza por HPLC: 100%.

261

### Ejemplo 29



29: Hidrocloruro del ácido 3-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzilamino}-*cis*-ciclobutanocarboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos (1A-1B) para la preparación de ácido 3-{[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-ilmetil}-amino)-*cis*-ciclobutanocarboxílico.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1,28 (d, 6H), 2,35 (m, 4H), 2,85 (m, 1H),  
10 3,38 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,68 (d, 2H),  
8,11 (m, 4H); ESI-MS: 408,2 (MH<sup>+</sup>); R<sub>t</sub> de HPLC: 6,5 min. (método de HPLC 4).

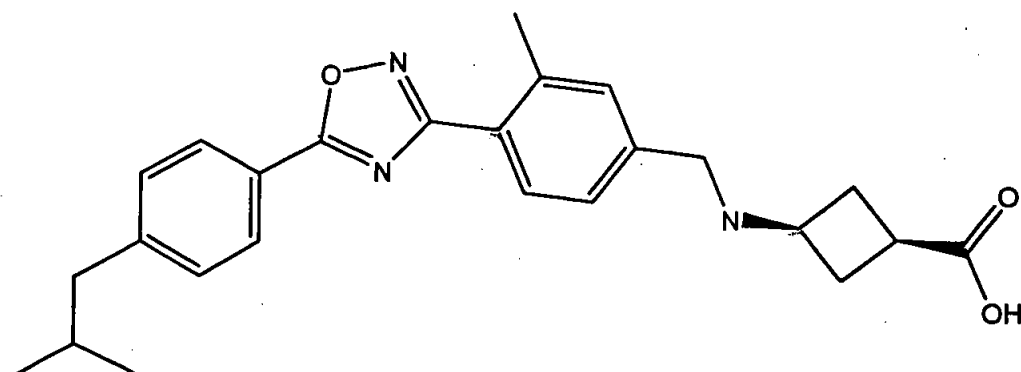
### Ejemplos 30-32

Los Ejemplos 30-32 que se muestran en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 29 para la  
15 preparación de hidrocloruro del ácido 3-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzilamino}-ciclobutanocarboxílico.

| Ejemplo | Nombre del compuesto                                                                                                           | MH <sup>+</sup> | HPLC                 |              |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|--------------|
|         |                                                                                                                                |                 | R <sub>f</sub> (min) | inactivación |
| 30      | Ácido 3-{4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico                | 433,1           | 7,25                 | 4            |
| 31      | Ácido 3-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico          | 419,2           | 6,03                 | 4            |
| 32      | Ácido 3-{4-[5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzilamino}- <i>cis</i> -ciclobutanocarboxílico | 449,2           | 6,82                 | 4            |

762

**Ejemplo 33**

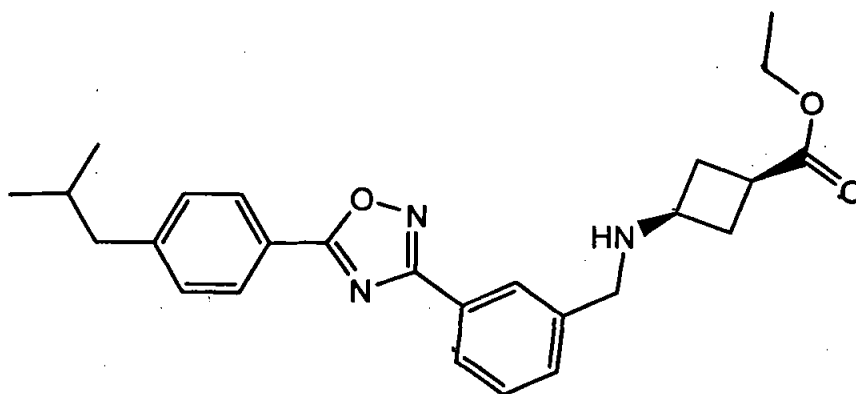


**33A: Ácido 3-[(4-{5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-3-metil-fenil)metil]-amino]-cis-ciclobutanocarboxílico**

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-benzoico mediante procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones (6F-6G) y en los Ejemplos (1A-1B) para la preparación de 5-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]pirazina-2-carbaldehído y ácido 3-[(5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-il)metil]-amino)-cis-ciclobutanocarboxílico, respectivamente.
- 10

ESI-MS: 420,2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> de HPLC: 8,2 min. (método de HPLC 4); Pureza por HPLC: 100%.

**Ejemplo 34**



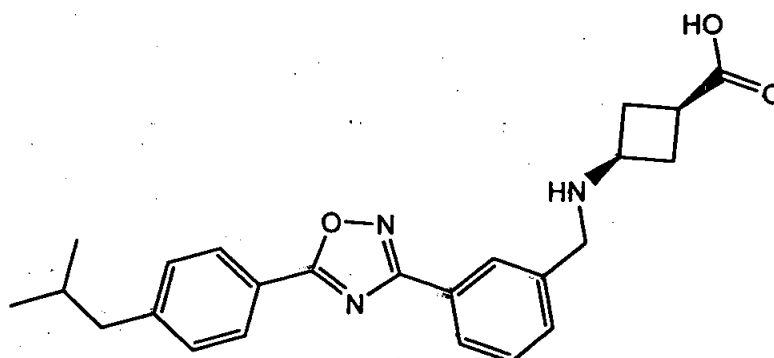
- 15 **34A. Éster etílico del ácido 3-[(3-{5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino)-cis-ciclobutanocarboxílico**

Una solución de hidrocloreto de éster etílico del ácido *cis*-3-amino-ciclobutanocarboxílico (34 mg, 0,189 mmol), trietilamina (39,5 µl, 0,284 mmol) y THF (1,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido acético (300 µl) y 3-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído (58 mg, 0,189 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A la

20

mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (80 mg, 0,379 mmol) y se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se calentó con bicarbonato sódico saturado y la capa orgánica se separó y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, de 1:99 a 1:9 de MeOH:cloroformo) proporcionó el compuesto del título (68 mg, rendimiento de 83%) en forma de un sólido.

ESI-MS: 434,3 (MH<sup>+</sup>).



HCl

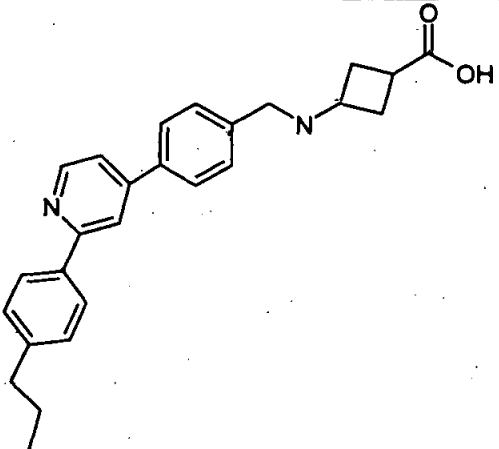
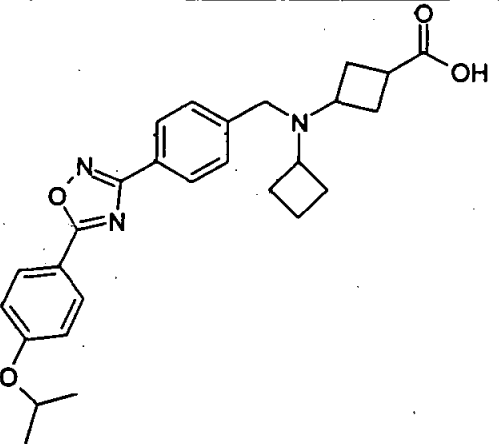
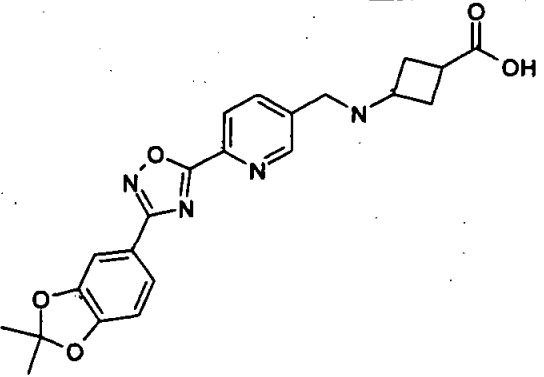
10 34B. Ácido 3-{3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico, hidrocloreuro

Se añadió hidróxido sódico acuoso (1 M, 157 µl, 0,157 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 3-{3-[5(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico (68 mg, 0,157 mmol) y THF/agua (1:1, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con metanol y se cargó directamente sobre una columna MAX (absorbente de intercambio aniónico en fase sólida). La columna se aclaró con agua (2 veces) y THF (2 veces) y después se eluyó con ácido acético (al 10% en THF). El eluyente se concentró al vacío y el residuo resultante se suspendió en cloruro de metileno. A la suspensión se le añadió una solución saturada de éter/HCl y la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (30,7 mg, rendimiento de 48%) en forma de un sólido.

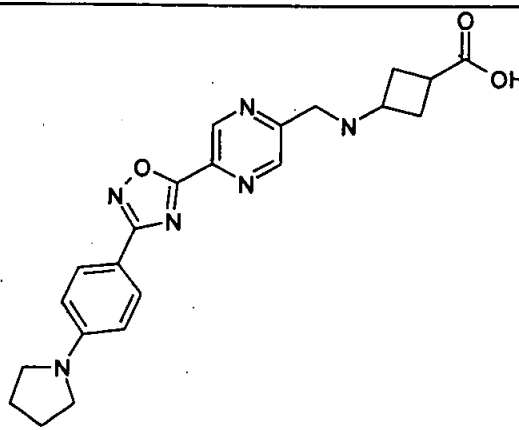
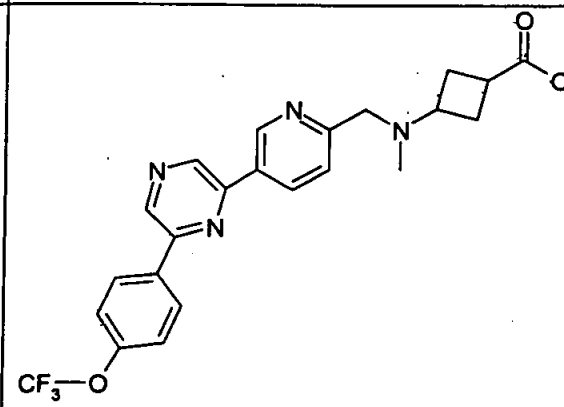
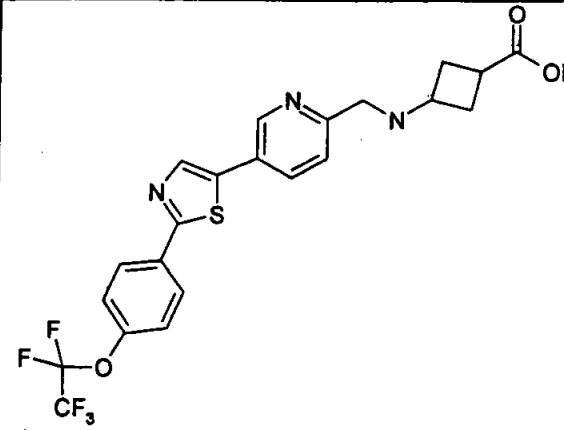
ESI-MS: 406,2 (MH<sup>+</sup>).

La siguiente tabla ilustra compuestos que no se prepararon pero que pueden prepararse por métodos análogos a los descritos anteriormente y se espera que tengan los siguientes datos:

264

| Ejemplo | Estructura Molecular                                                                 | Nombre del compuesto                                                                                                       | MH+ |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 35      |    | Acido 3-{4-[2-(4-propil-fenil)-piridin-4-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico                                           | 401 |
| 35      |   | Acido 3-{ciclobutil-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino}-ciclobutanocarboxílico                | 462 |
| 36      |  | Acido 3-{(6-[3-(2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridin-3-ilmetil)-amino}-ciclobutanocarboxílico | 423 |

26

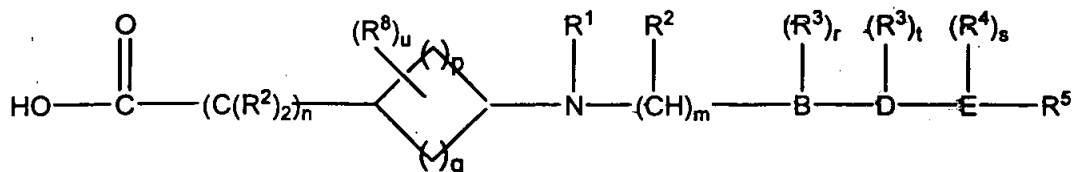
| Ejemplo | Estructura Molecular                                                                 | Nombre del compuesto                                                                                                 | MH+ |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 37      |    | Acido 3-((5-{3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il}-pirazin-2-ilmetil)-amino)-ciclobutanocarboxílico     | 421 |
| 38      |   | Acido 3-(metil-{5-[6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazin-2-il]-piridin-2-ilmetil}-amino)-ciclobutanocarboxílico        | 405 |
| 39      |  | Acido 3-((5-{2-[4-(1,1,2,2,2-Pentafluoro-etoxi)-fenil]-tiazol-5-il}-piridin-2-ilmetil)-amino)-ciclobutanocarboxílico | 446 |

| Ejemplo | Estructura Molecular | Nombre del compuesto                                                                                                      | MH+ |
|---------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 40      |                      | <p>Acido 3-{4-[5-(4-ciclohexiloxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-bencilamino}-ciclobutanocarboxílico</p>                   | 448 |
| 41      |                      | <p>Acido 3-(ciclopropilmetil-{4-[5-(6-etil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-bencil}-amino)-ciclobutanocarboxílico</p> | 433 |

267

# REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

E se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

R<sup>1</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-R<sup>1</sup> puede estar opcionalment sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

cada R<sup>2</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)- R<sup>2</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-,

heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

5 cada R<sup>3</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquínil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 cada R<sup>4</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, -CN, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquínil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

15 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquínil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>4</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y -perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 R<sup>5</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenal (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, alquínil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

25 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alquínil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

30 donde cada uno de dichos radicales cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

35 donde cada uno de dichos radicales aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados

independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

5 donde cada uno de dichos radicales R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

10 donde cada uno de los restos alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)- mencionados anteriormente para cada uno de los radicales R<sup>5</sup> mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos halógeno;

opcionalmente dicho radical R<sup>5</sup> y un radical R<sup>4</sup> o dos radicales R<sup>4</sup> pueden tomarse junto con E para formar un anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, S o N(R<sup>6</sup>);

15 donde dicho anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a dos grupos oxo (=O);

cada R<sup>6</sup> es un enlace o un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -CN y perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

20 cada R<sup>7</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquénil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquínil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

25 cada R<sup>8</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -CN, -NH(R<sup>9</sup>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados entre el grupo que consiste en perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -O(R<sup>9</sup>) y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

30 cada R<sup>9</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquénil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquínil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

35 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquénil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquínil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>9</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados

independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

5 cada R<sup>10</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

k es un número entero de 0 a 2;

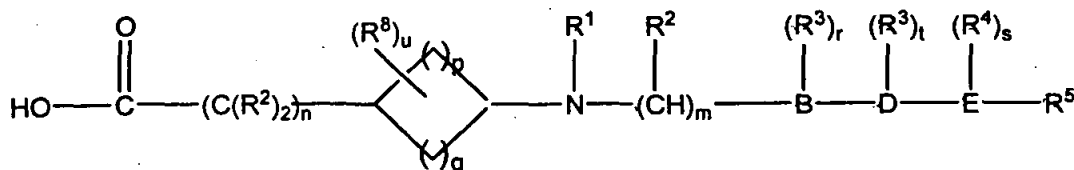
cada uno de m y n es independientemente un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 1 a 2;

q es un número entero de 0 a 2; y

10 cada uno de r, s, t y u es independientemente un número entero de 0 a 4.

2. Un compuesto de la fórmula I



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

en la que B se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

20 E se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un anillo heteroarilo (de 5 a 6 miembros);

R<sup>1</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

25 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)- R<sup>1</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

30 cada R<sup>2</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que

consiste en hidrógeno, hidroxí, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

5 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)- R<sup>2</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxí, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

10 cada R<sup>3</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxí, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

15 cada R<sup>4</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxí, -CN, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

20 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>k</sub>-, R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)-, R<sup>10</sup>C(O)-, R<sup>10</sup>OC(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NC(O)N(R<sup>10</sup>)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)-, (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>4</sup> puede estar  
25 opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxí, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -perhaloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

30 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-R<sup>5</sup> puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxí, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,

272

heterociclil ( $C_2-C_9$ )- y heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )-;

donde cada uno de dichos radicales cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- y cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-  
O- $R^5$  puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados  
independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil  
5 ( $C_1-C_6$ )-, aril ( $C_6-C_{10}$ )-, alcoxi ( $C_1-C_6$ )-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )- y heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )-;

donde cada uno de dichos radicales aril ( $C_6-C_{10}$ )-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )-,  
heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )-, aril ( $C_6-C_{10}$ )-O-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )-O- y heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )-O- $R^5$   
puede estar opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados  
independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil  
10 ( $C_1-C_6$ )- y alcoxi ( $C_1-C_6$ )-;

donde cada uno de dichos radicales  $R^7-S$ -,  $R^7-SO$ -,  $R^7-SO_2$ -,  $R^7-C(O)$ -,  $R^7-$   
 $C(O)-O$ -,  $R^7O-C(O)$ - y  $(R^7)_2N-C(O)-R^5$  puede estar opcionalmente sustituido con uno  
a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  
halógeno, hidroxil, -CN, alquil ( $C_1-C_6$ )-, cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- y alcoxi ( $C_1-C_6$ )-;

15 donde cada uno de los restos alquil ( $C_1-C_6$ )-, alcoxi ( $C_1-C_6$ )-, aril ( $C_6-C_{10}$ )-,  
alcoxi ( $C_1-C_6$ )-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )- y heteroaril ( $C_1-C_{12}$ )- mencionados anteriormente  
para cada uno de los radicales  $R^5$  mencionados anteriormente puede estar  
opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos halógeno;

opcionalmente dicho radical  $R^5$  y un radical  $R^4$  o dos radicales  $R^4$  pueden  
20 tomarse junto con E para formar un anillo bicíclico condensado (de 8 a 10  
miembros) que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre  
el grupo que consiste en O, S o N( $R^6$ );

donde dicho anillo bicíclico condensado (de 8 a 10 miembros) está  
opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a dos grupos oxo (=O);

25 cada  $R^6$  es un enlace o un radical seleccionado independientemente entre el  
grupo que consiste en hidrógeno, alquil ( $C_1-C_6$ )-, -CN y perhaloalquil ( $C_1-C_6$ )-;

cada  $R^7$  es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que  
consiste en hidrógeno, -CN, alquil ( $C_1-C_6$ )-, perhaloalquil ( $C_1-C_6$ )-, alquénil ( $C_2-C_6$ )-,  
alquínil ( $C_2-C_6$ )-, cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-, heterociclil ( $C_2-C_9$ )-, aril ( $C_6-C_{10}$ )- y heteroaril  
30 ( $C_1-C_{12}$ )-;

cada  $R^8$  es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que  
consiste en hidrógeno, hidroxil, halógeno, -CN, -NH( $R^8$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-, perhaloalquil  
( $C_1-C_6$ )- y alcoxi ( $C_1-C_6$ )-;

donde cada uno de dichos radicales alquil ( $C_1-C_6$ )- y alcoxi ( $C_1-C_6$ )- $R^8$  está  
35 opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados entre el grupo que

273

consiste en perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -O(R<sup>9</sup>) y -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

5 cada R<sup>9</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, R<sup>7</sup>-S-, R<sup>7</sup>-SO-, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup>-C(O)-, R<sup>7</sup>-C(O)-O-, R<sup>7</sup>O-C(O)- y (R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>N-C(O)-;

10 donde cada uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-R<sup>9</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidróxi, halógeno, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, perhaloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-;

cada R<sup>10</sup> es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-;

k es un número entero de 0 a 2;

15 cada uno de m y n es independientemente un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 1 a 2;

q es un número entero de 0 a 2; y

cada uno de r, s, t y u es independientemente un número entero de 0 a 4.

20 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que B es fenilo y r es un número entero de 0 a 4.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que D es un anillo heteroarilo de 5 miembros y t es un número entero de 0 a 4.

25 5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el que E es fenilo y s es un número entero de 0 a 4.

30 6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>5</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -CN.

35 7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>5</sup> es un radical seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)- y alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-, donde cada

24

5 uno de dichos radicales alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, alquenil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)- y alquinil (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-, donde cada uno de dichos radicales cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)- y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-O-  
10 R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-.

9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-, donde cada uno de dichos radicales aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-, heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-O-, heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-O- y heteroaril (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-O-R<sup>5</sup> está  
15 opcionalmente sustituido con uno a cinco restos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-.  
20

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-9, en el que p es 1 y q es 1.

25

11. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-pirazin-2-ilmetil}-amino)-  
cís-ciclobutanocarboxílico;

30 ácido 3-({5-[3-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piridin-2-ilmetil}-amino)-  
cís-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piridin-2-ilmetil}-amino)-  
cís-ciclobutanocarboxílico;

35 ácido 3-({5-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilmetil}-amino)-  
cís-ciclobutanocarboxílico;

ácido cis-3-({4-[3-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencil}amino)ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

5 ácido cis-3-({4-[5-(4-isobutilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencil}amino)ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{metil[4-(5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]amino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

10 ácido 3-{4-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(3-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(2-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

15 ácido 3-{3-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{3-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

20 hidrocloreto del ácido 3-{4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[(4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-3-metil-fenil)metil-amino]-cis-ciclobutanocarboxílico; y

ácido 3-{3-[5(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico, hidrocloreto.

25

12. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

ácido 3-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-trans-ciclobutanocarboxílico;

30 ácido 3-{4-(5-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(4-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

35 ácido 3-{4-(5-o-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino}-cis-ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{3-[5-(3-etil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{3-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

5        ácido 3-{3-[5-(*p*-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[2-(5-*p*-tolil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencilamino]-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

10       ácido 3-[2-[5-(4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino]-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-{4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-*cis*-  
ciclobutanocarboxílico; y

ácido 3-(4-{5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-  
bencilamino)-*cis*-ciclobutanocarboxílico.

15

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un  
compuesto de las reivindicaciones 1-12, y un vehículo farmacéuticamente  
aceptable.

20

14. Un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero en  
necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho mamífero una  
cantidad de un compuesto de las reivindicaciones 1-12, o una sal  
farmacéuticamente aceptable del mismo, que sea eficaz para tratar dicho cáncer.

25

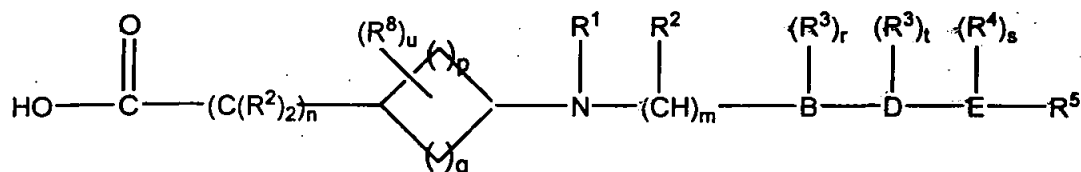
15. Un método para el tratamiento de una enfermedad o afección  
seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades autoinmunes, artritis  
reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, lupus eritematoso sistémico,  
enfermedad inflamatoria del intestino, neurosis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple,  
polimialgia reumática, uveítis, vasculitis, afecciones inflamatorias agudas y crónicas,  
30 osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de  
insuficiencia respiratoria infantil, lesión por isquemia y reperfusión, glomerulonefritis,  
afecciones alérgicas, asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva  
crónica, infección asociada con inflamación, inflamación viral, influenza, hepatitis,  
síndrome de Guillian-Barre, bronquitis crónica, xeno-trasplante, rechazo de tejido  
35 trasplantado (crónico y agudo), rechazo de trasplante de órganos (crónico y agudo),

aterosclerosis, reestenosis, enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, lepra, esclerodermia, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad de Alzheimer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de dicha enfermedad o afección.

5

## RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



5

I

y a sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos o hidratos de los mismos; en la que B, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, m, n, p, c, r, s, t y u son como se han definido en este documento. Esta invención también se refiere a un método de uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas y enfermedades autoinmunes en mamíferos, especialmente en seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2007/001125

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/04 C07D271/06 C07D213/38 C07D401/04 C07D417/04  
C07D271/10 A61P35/00 A61P9/00 A61P17/00 A61P19/00  
A61P25/00 A61K31/4245 A61K31/4439 A61K31/506

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2004/052880 A (ASTRAZENECA AB [SE]; KALLIN ELISABETH [SE]; PLOBECK NIKLAS [SE]; SWAHN) 24 June 2004 (2004-06-24) claims 1,18,23; example 201    | 1,13-15               |
| A         | WO 2005/097800 A (OSI PHARM INC [US]; ARNOLD LEE D [US]; CESARIO CARA [US]; COATE HEATHE) 20 October 2005 (2005-10-20) claims 1,237; examples 4,16 | 1,13-15               |
| A         | WO 2004/091610 A (AVANIR PHARMACEUTICALS [US]; SIRCAR JAGADISH C [US]; THOMAS RICHARD J) 28 October 2004 (2004-10-28) claims 1-32                  | 1,13-15               |
|           | -----<br>-/--                                                                                                                                      |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 2007

Date of mailing of the international search report

11/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2007/001125

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2005/058848 A (MERCK & CO INC [US];<br>COLANDREA VINCENT J [US]; DOHERTY GEORGE A<br>[US];) 30 June 2005 (2005-06-30)<br>claims 1-30                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1,13-15               |
| A         | US 2004/122066 A1 (YOSHIOKA TAKAYUKI [JP]<br>ET AL) 24 June 2004 (2004-06-24)<br>claims 1-10; tables 1-15                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,13-15               |
| A         | DATABASE CA [Online]<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>KUANG, RONGZE ET AL: "Preparation of<br>substituted 2-quinolyl-oxazoles and their<br>heterocyclic analogs useful as pde4<br>inhibitors"<br>XP002448639<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 2005:1289687<br>RN: 871014-25-4P<br>abstract<br>& WO 2005/116009 A1 (SCHERING CORPORATION,<br>USA) 8 December 2005 (2005-12-08) | 1                     |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2007/001125

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 14-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/001125

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2004052880 A                           | 24-06-2004          | AU 2003302919 A1           | 30-06-2004          |
| WO 2005097800 A                           | 20-10-2005          | AR 048518 A1               | 03-05-2006          |
|                                           |                     | AU 2005230818 A1           | 20-10-2005          |
|                                           |                     | BR PI0509576 A             | 29-05-2007          |
|                                           |                     | CA 2561950 A1              | 20-10-2005          |
|                                           |                     | CN 1960993 A               | 09-05-2007          |
|                                           |                     | EP 1740591 A1              | 10-01-2007          |
|                                           |                     | KR 20070008669 A           | 17-01-2007          |
| WO 2004091610 A                           | 28-10-2004          | AU 2004229466 A1           | 28-10-2004          |
|                                           |                     | BR PI0409097 A             | 11-04-2006          |
|                                           |                     | CA 2521841 A1              | 28-10-2004          |
|                                           |                     | CN 1826111 A               | 30-08-2006          |
|                                           |                     | EP 1613310 A1              | 11-01-2006          |
|                                           |                     | JP 2006522820 T            | 05-10-2006          |
|                                           |                     | KR 20050120711 A           | 22-12-2005          |
|                                           |                     | MX JL05000041 A            | 22-12-2005          |
| WO 2005058848 A                           | 30-06-2005          | AU 2004299456 A1           | 30-06-2005          |
|                                           |                     | CA 2547198 A1              | 30-06-2005          |
|                                           |                     | CN 1894225 A               | 10-01-2007          |
|                                           |                     | EP 1697333 A1              | 06-09-2006          |
|                                           |                     | JP 2007515432 T            | 14-06-2007          |
| US 2004122066 A1                          | 24-06-2004          | NONE                       |                     |
| WO 2005116009 A1                          | 08-12-2005          | AU 2005247906 A1           | 08-12-2005          |
|                                           |                     | CA 2565599 A1              | 08-12-2005          |
|                                           |                     | CN 1984901 A               | 20-06-2007          |
|                                           |                     | EP 1758883 A1              | 07-03-2007          |
|                                           |                     | KR 20070013306 A           | 30-01-2007          |
|                                           |                     | US 2006106062 A1           | 18-05-2006          |



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 05-11-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C. Colombia

284

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
PFIZER PRODUCTS INC

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 118014          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/IB2007/001125 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 09/12/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

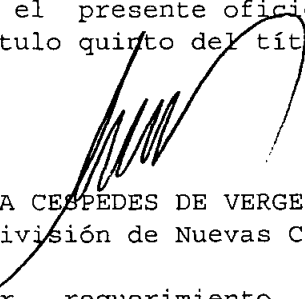
16074

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 DIC. 2008  
adpall