Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 25016 0000 0000	2016-02-03 16:22:23	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 1227
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	9611	$ 64000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	INHIBIDORES DE AUTOTAXINA QUE COMPRENDEN UN NÚCLEO CÍCLICO DE ANILLO HETEROAROMÁTICO- BENCIL-AMIDA

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	NOVARTIS AG	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel	**Domicilio/País de constitución:**	SUIZA - BASEL - BASEL

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 1044654-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	NOVARTIS AG	NN	1044654

4	**Datos del Inventor**			
	Nombre:	David BEATTIE	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com

Dirección:	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB	**Domicilio/País de constitución:**	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA - INGLATERRA - SUSSEX

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	☒ No Aplica

Número: -

5 Inventor(es)

	Apellidos - Nombres	Domicilio
1.	BEATTIE David	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
2.	BAETTIG Urs	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
3.	LEGRAND Darren Mark	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
4.	LISTER Andrew Stuart	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
5.	MCKENNA Jeffrey	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
6.	PEARCE David William	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
7.	SANDHAM David Andrew	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
8.	STEWARD Oliver Ross	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA
9.	THOMSON Christopher	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA

6 Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	SUSSEX	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB

2.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	SUSSEX	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB
3.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	SUSSEX	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB
4.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	SUSSEX	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB
5.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	SUSSEX	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB
6.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	SUSSEX	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB
7.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	SUSSEX	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB
8.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	SUSSEX	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB
9.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	SUSSEX	Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	

Número de Radicación	

8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/IB2014/063143	**Fecha Solicitud:**	16/07/2014
Número Publicacion:	WO2015/008230	**Fecha Publicacion:**	22/01/2015

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	13177061.2	18/07/2013

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	15	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

Título

INHIBIDORES DE AUTOTAXINA QUE COMPRENDEN UN NÚCLEO CÍCLICO DE ANILLO HETEROAROMÁTICO- BENCIL-AMIDA

Campo Técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de autotaxina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas y medicamentos que los contienen y a su uso en enfermedades y trastornos mediados por autotaxina.

Antecedentes

La autotaxina (ATX), también conocido como ectonucleotido pirofosfatasa / fosfodiesterasa (ENPP2), es una ectoenzima secretada conocida por poseer actividad de lisofosfolipasa D (Umezu-Goto *et al*., 2002), y es responsable de producir el mediador lipídico bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA) mediante la hidrólisis de lisofosfatidilcolina (LPC) (Tokumura *et al*., 2002) . LPA está muy implicado en la patogénesis de un número de enfermedades fisio-patológicas, incluyendo el cáncer (Liu *et al*., 2009; Mills & Moolenaar, 2003), dolor neuropático (Inoue *et al*., 2004) y fibrosis (Tager *et al*., 2008). Después de la producción de LPA, el lípido se une a receptores específicos acoplados a la proteína G de los cuales hay siete isoformas conocidas (Noguchi *et al*., 2009). La unión de LPA activa múltiples vías de señalización (Mills & Moolenaar, 2003) incluyendo la migración celular (van Dijk *et al*., 1998), proliferación y supervivencia (Brindley, 2004). Otras respuestas celulares incluyen contracción del músculo liso, apoptosis y la agregación plaquetaria (Tigyi & Parrill, 2003) .

ATX fue identificado originalmente como un factor celular estimulante de la motilidad después del aislamiento a partir de células de melanoma humano A2058 (Stracke *et al*., 1992). Los trabajos posteriores sobre la enzima se enfocaron en su papel como factor de movilidad debido a su expresión aberrante en muchos tipos de cáncer como el cáncer de mama y el cáncer renal (Stassar *et al*., 2001), Linfoma de Hodgkin (Baumforth *et al*., 2005), Linfoma folicular (Masuda *et al*., 2008), así como fibrosis del pulmón y riñón (Hama *et al*., 2004). Diez años después de su descubrimiento, ATX se caracterizó como una lisofosfolipasa secretada (lysoPLD) (Tokumura *et al*., 2002; Gesta *et al*., 2002) . Desde entonces ratones knockout de genes ATX han demostrado que el eje de señalización ATX-LPA desempeña un papel fundamental durante el

desarrollo embrionario del sistema cardiovascular y neural (Tanaka *et al.*, 2006; van Meeteren *et al.*, 2006), lo que resulta en letalidad embrionaria temprana (Bachner *et al.*, 1999).

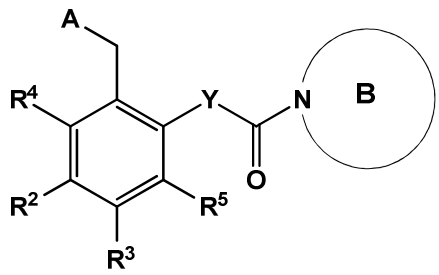
ATX pertenece a una familia de proteínas llamadas nucleótidos pirofosfatasa/fosfodiesterasa (NPP), codificadas por el gen ENPP. La familia se compone de siete enzimas estructuralmente relacionadas (ENPP 1-7) conservadas dentro de los vertebrados que se numeran según su descubrimiento. Se definieron originalmente por su capacidad para hidrolizar enlaces de pirofosfato o fosfodiéster de varios nucleótidos y derivados nucleótidos *in vitro* (Stefan *et al.*, 1999; Goding *et al.*, 1998; Gijsbers *et al.*, 2001), aunque ésteres ENPP2 y de colina fosfato (ENPP6 y 7) tienen una actividad específica para otras moléculas extracelulares no nucleótidas. ENPP2 (ATX) es único dentro de la familia, ya que es la única proteína secretada, mientras que otros miembros ENPP son proteínas de transmembrana (Stefan *et al.*, 2005).

Por lo tanto, hay una necesidad de inhibidores potentes de ATX.

WO2004/009588 (Pfizer) se refiere a compuestos bicíclicos de piperidina para uso como antagonistas de CCR1.
WO2006 / 066948 (Schering) se refiere a derivados de piperidina para uso como antagonistas de CCR1.
WO2005/079769 (Schering) se refiere a derivados de piperazina para uso como antagonistas de CCR1.
WO2004/037796 (Novartis) se refiere a derivados de 1-(4-bencilpiperazin-1-il) -3-fenilpropenona para su uso como antagonistas de CCR1.
WO1998/56771 (Schering) relates to N-bencilpiperazine derivates for use as chemokine antagonists.

Resumen de la Invención

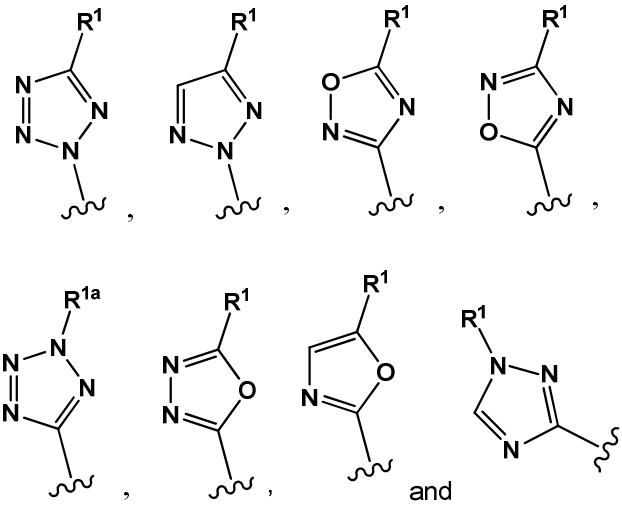
En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

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

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o es sustituido por 1 ta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y C_{1-4}alquilo; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el C_{3-6}cicloalquilo, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2;

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

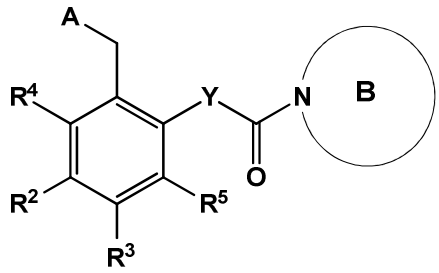
En otro aspecto, la invención se relaciona con procesos para preparar compuestos del primer aspecto.

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

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

Descripción de las Realizaciones

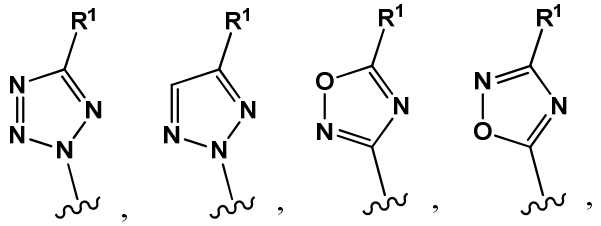
Modalidad 1: Un compuesto según la fórmula (I)

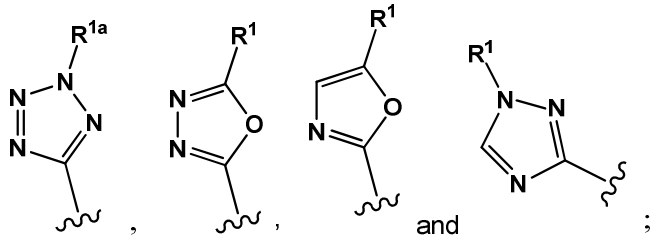


(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A se selecciona del grupo que consta de





;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterociciclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterociciclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o es sustituido por 1 ta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y C_{1-4}alquilo; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el C_{3-6}cicloalquilo, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

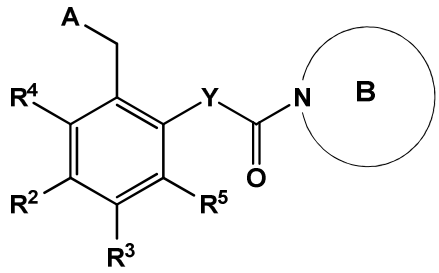
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2;

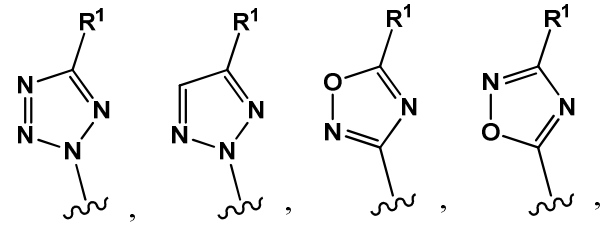
con la condición de que el compuesto no sea 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmeti)-fenoxi]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona.

Modalidad 1,1: Un compuesto según la fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde
A se selecciona del grupo que consta de

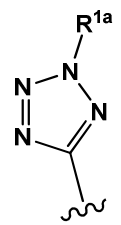


,

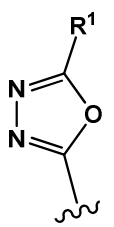
,

,

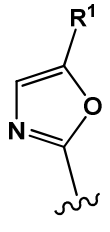
,



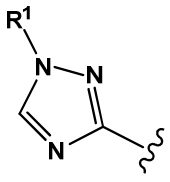
,



,



and



;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

(vi) alcoxilo C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, C_{1-4}alquilo, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe};
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

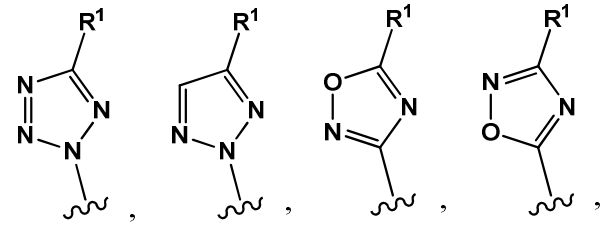
luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, acoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$- cicloalquiloC$_{3-6}$, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5

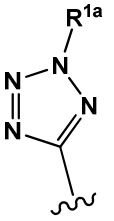
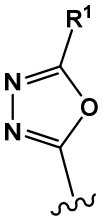
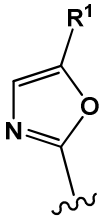
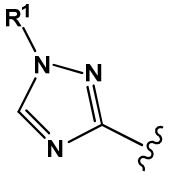
o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

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

El Compuesto 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona es divulgado en WO2004/009588 (Pfizer) el cual se relaciona con compuestos bíciclicos de piperidina para utilizar como antagonistas CCR1.

Modalidad 2: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de


,
,
,
,


, 
, 
and 
;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

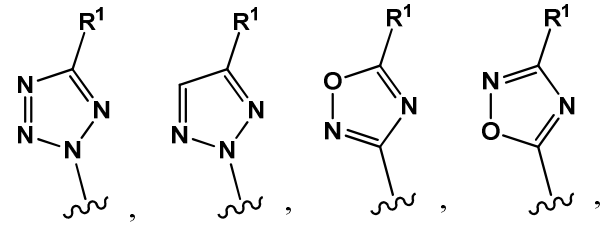
R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2;

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

Modalidad 2,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde

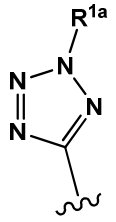
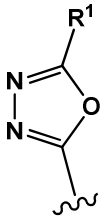
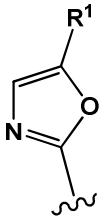
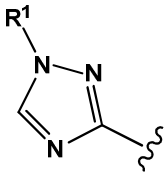
A se selecciona del grupo que consta de


,

,

,

,


,

,

and

;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –

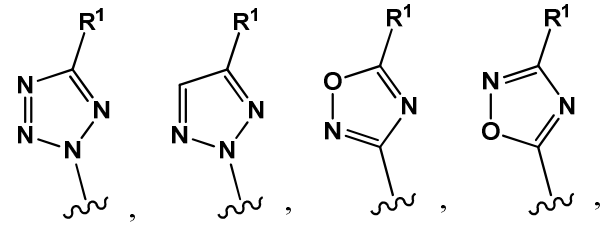
$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

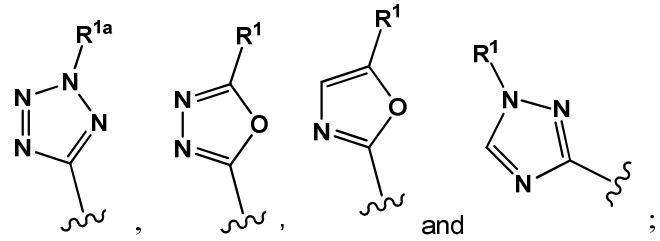
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, acoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- cicloalquiloC_{3-6}, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

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

Modalidad 3: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de





R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,
(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo, y
(8) 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o es sustituido por 1 ta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

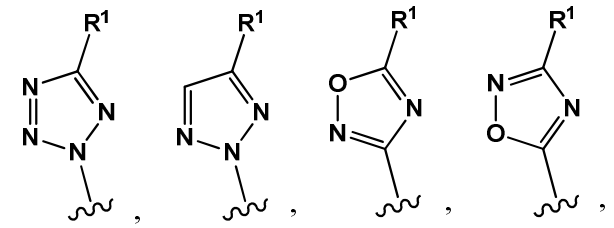
X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

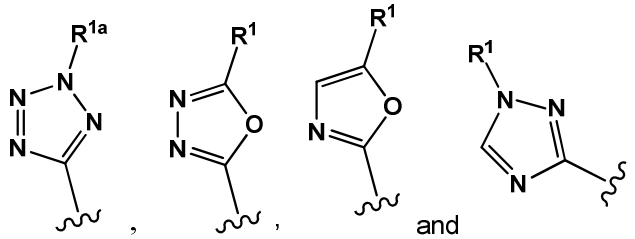
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 3,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de


, , , ,


, , and ;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,
(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo, y
(8) 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo,

fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{1-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

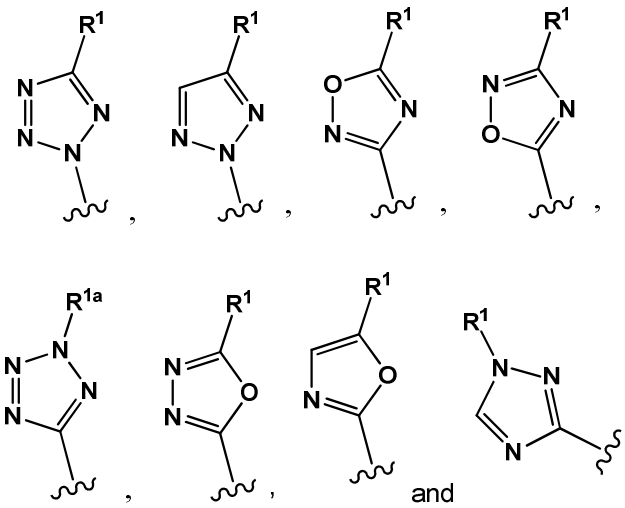
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{1-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de C_{1-4} alcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxiC_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxilo$_{1-4}$alquilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{1-6} cicloalquilo, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 4: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,
(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo, y
(8) 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxilo C$_{1-4}$;

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquilo$_{1-4}$, OH, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC$_{1-4}$; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, halógeno, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no

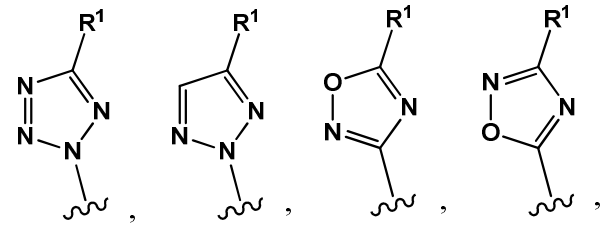
sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

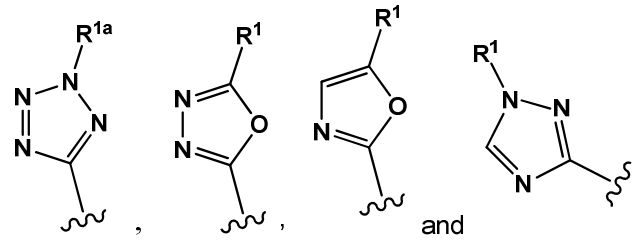
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 4,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de





and ;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,
(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo, y
(8) 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{1-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

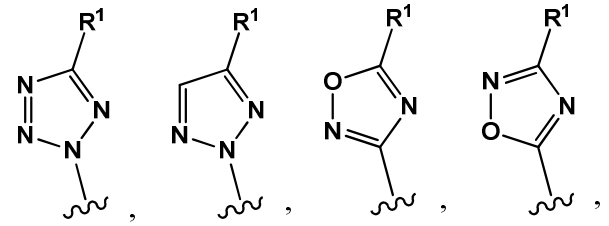
luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

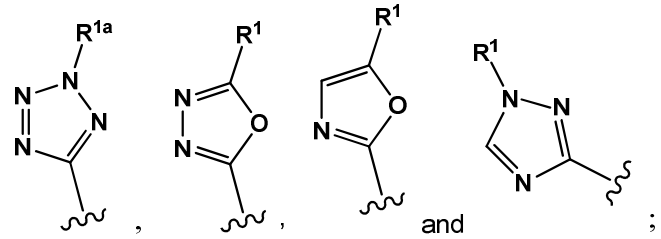
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 5: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde

A se selecciona del grupo que consta de





;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

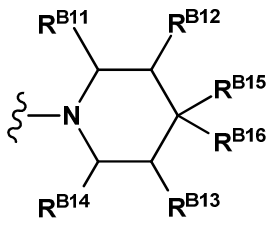
R^4 es halógeno y R^2, R^3 y R^5 son H; o

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

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

B se selecciona del grupo que consta de

(1)



en donde

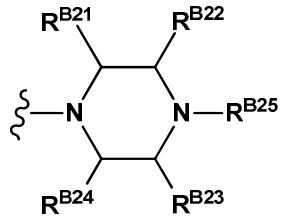
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH y C_{1-4} alquilo; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q;

(2)



en donde

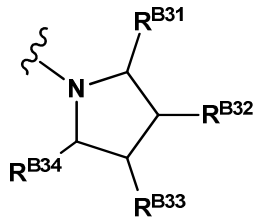
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q;

(3)



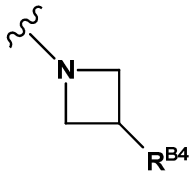
en donde

(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31}se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q;

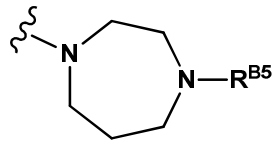
(4)



en donde

R^{B4} se selecciona del grupo que consta de Q;

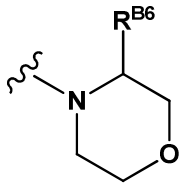
(5)



en donde

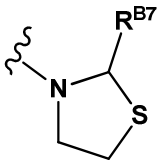
R^{B5} se selecciona del grupo que consta de Q;

(6)



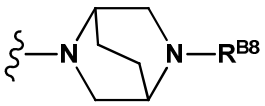
en donde
R^{B6} se selecciona del grupo que consta de Q;

(7)



en donde
R^{B7}se selecciona del grupo que consta de Q;

(8)



en donde
R^{B8} se selecciona del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o es sustituido por 1 ta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros,

tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxilo C$_{1-4}$;

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquilo$_{1-4}$, OH, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC$_{1-4}$; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

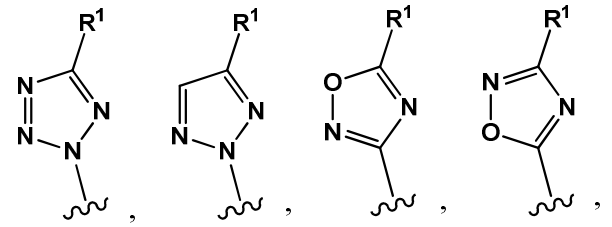
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-}$

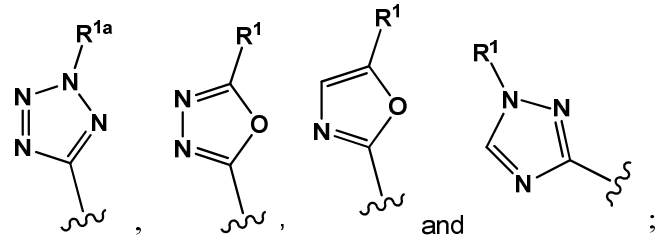
$_4$alquiloC$_{1-4}$, OH –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 5,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de





;

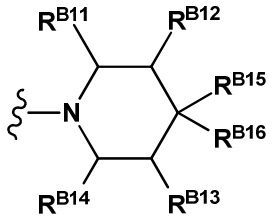
R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C$_{1-4}$;
R^{1a} es alquiloC$_{1-4}$;

R^2 es halógeno, -CF$_3$, -CF$_2$H, -OCF$_3$, -OCF$_2$H, -OCH$_3$, -CH$_3$ o CN, y R^3, R^4 y R^5 son H; o
R^3 es halógeno y R^2, R^4 y R^5 son H; o

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

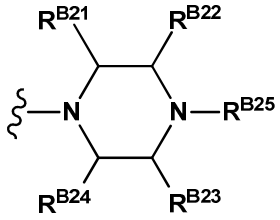
Y se selecciona a partir del grupo que consta de $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ y $-C=C(CH_3)-$;

B se selecciona del grupo que consta de
(1)



en donde
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH y C_{1-4} alquilo; o
(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q;

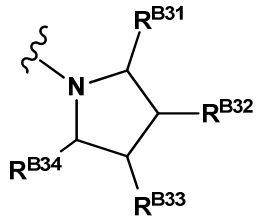
(2)



en donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q; o

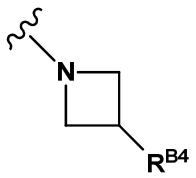
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q;

(3)



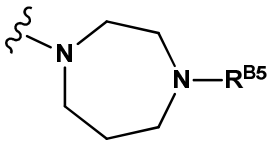
en donde
(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(3.2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q;

(4)



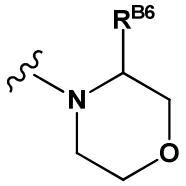
en donde
R^{B4} se selecciona del grupo que consta de Q;

(5)



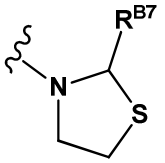
en donde
R^{B5} se selecciona del grupo que consta de Q;

(6)



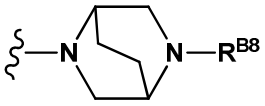
en donde
R^{B6} se selecciona del grupo que consta de Q;

(7)



en donde
R^{B7}se selecciona del grupo que consta de Q;

(8)



en donde
R^{B8} se selecciona del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de

anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

(xii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC(=O)OR^{Be}$;

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el

cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

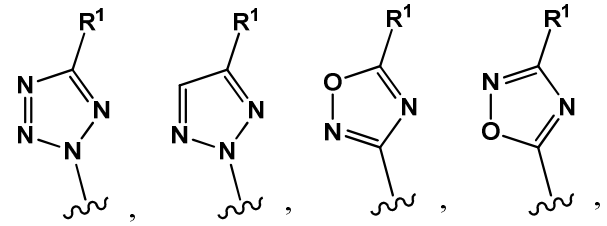
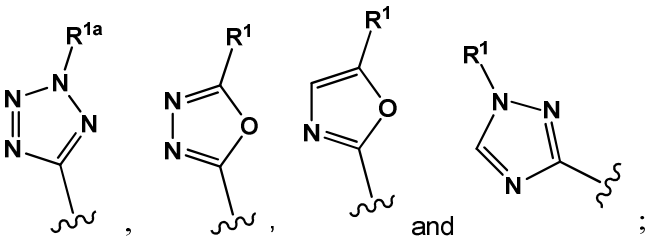
en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe};
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 6: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de

;

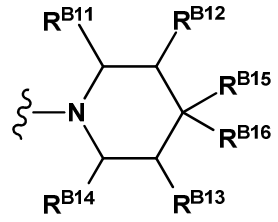
R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de

(1)



en donde

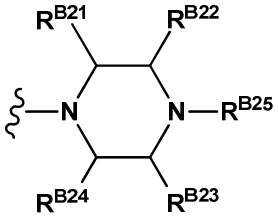
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH y C_{1-4} alquilo; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q;

(2)



en donde

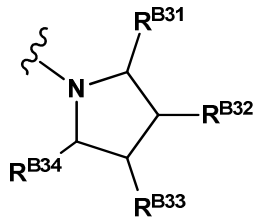
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q;

(3)



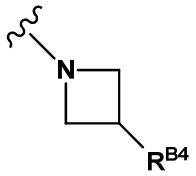
en donde

(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q;

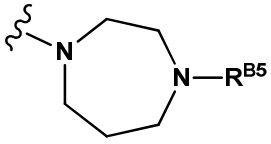
(4)



en donde

R^{B4} se selecciona del grupo que consta de Q;

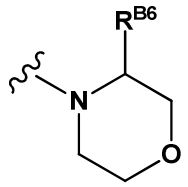
(5)



en donde

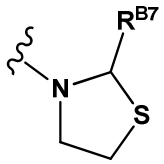
R^{B5} se selecciona del grupo que consta de Q;

(6)



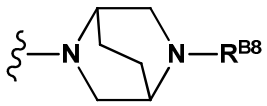
en donde
R^{B6} se selecciona del grupo que consta de Q;

(7)



en donde
R^{B7}se selecciona del grupo que consta de Q;

(8)



en donde
R^{B8} se selecciona del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxilo C$_{1-4}$;

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquilo$_{1-4}$, OH, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC$_{1-4}$; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

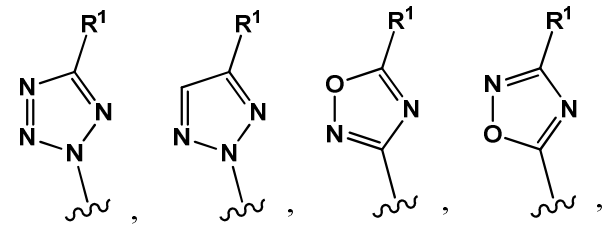
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-

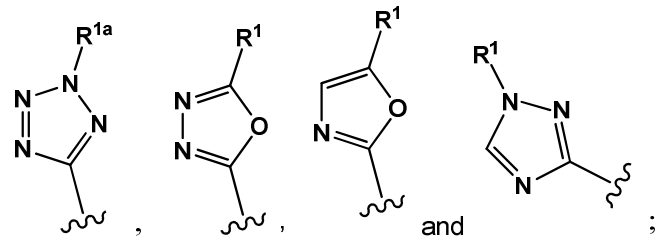
cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 6,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de





;

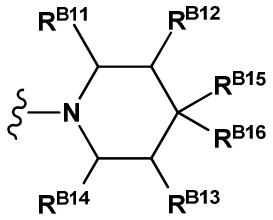
R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C$_{1-4}$;
R^{1a} es alquiloC$_{1-4}$;

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

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

B se selecciona del grupo que consta de

(1)



en donde

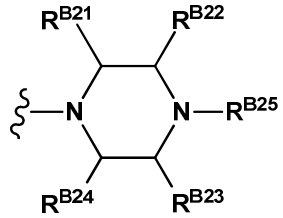
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH y C_{1-4} alquilo; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q;

(2)



en donde

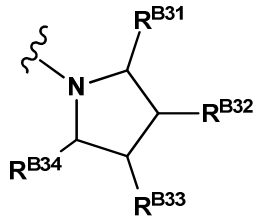
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q;

(3)



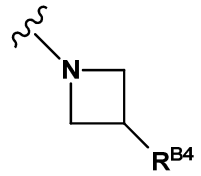
en donde

(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q;

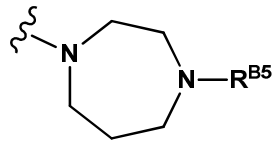
(4)



en donde

R^{B4} se selecciona del grupo que consta de Q;

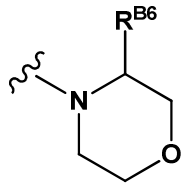
(5)



en donde

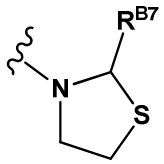
R^{B5} se selecciona del grupo que consta de Q;

(6)



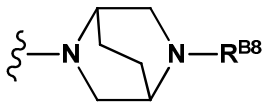
en donde
R^{B6} se selecciona del grupo que consta de Q;

(7)



en donde
R^{B7}se selecciona del grupo que consta de Q;

(8)



en donde
R^{B8} se selecciona del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

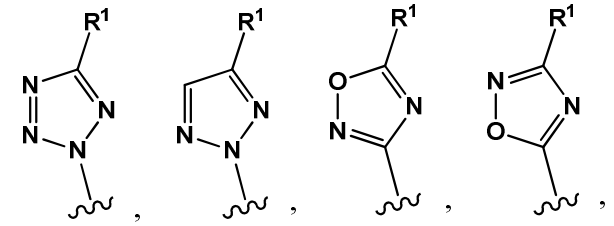
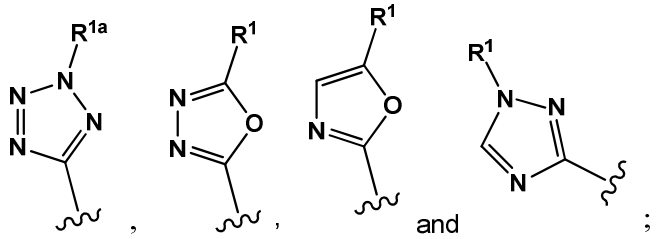
luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

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

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 7: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde

A se selecciona del grupo que consta de

;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

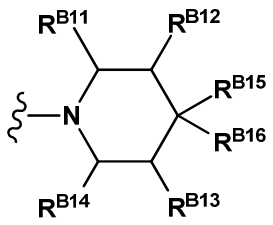
R^4 es halógeno y R^2, R^3 y R^5 son H; o

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

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

B se selecciona del grupo que consta de

(1)



en donde

(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q1; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4}; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q1; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q1; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q1;

Q1 se selecciona del grupo que consta de

(i) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) haloalquiloC_{1-4};

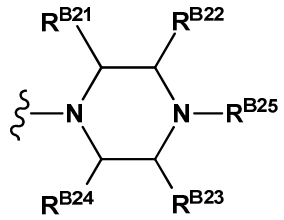
(vi) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$C(=O)OR^{Bc};

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

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

(ix) halógeno;

(2)



en donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q2;

Q2 se selecciona del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) haloalquiloC_{1-4};

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

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

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

(vi) halógeno;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

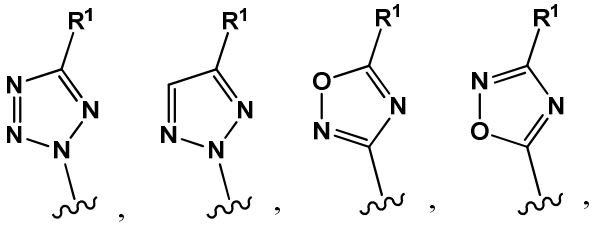
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

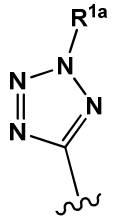
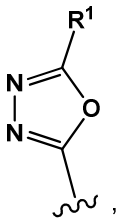
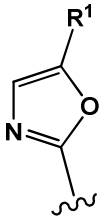
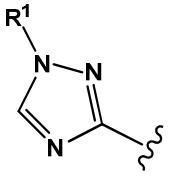
n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 7,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de


,

,

,

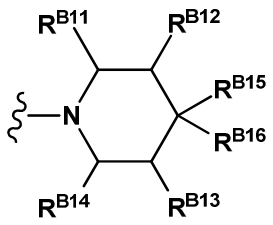
,

,

,

and

;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1)



en donde

(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q1; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4}; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q1; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q1; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q1;

Q1 se selecciona del grupo que consta de

(i) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) haloalquiloC_{1-4};

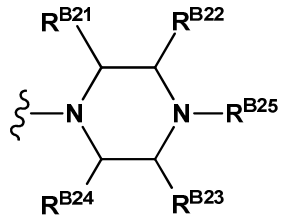
(vi) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$C(=O)OR^{Bc};

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

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

(ix) halógeno;

(2)



en donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q2;

Q2 se selecciona del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) haloalquiloC_{1-4};

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

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

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

(vi) halógeno;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxilo C$_{1-4}$;

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –($CR^{Ba}R^{Bb}$)$_{n1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH, –($CR^{Ba}R^{Bb}$)$_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –($CR^{Ba}R^{Bb}$)$_{n1}$-fenilo y –($CR^{Ba}R^{Bb}$)$_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C$_{1-4}$; o

R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-fenilo, oxo, OH, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-C(=O)R^{Xc}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

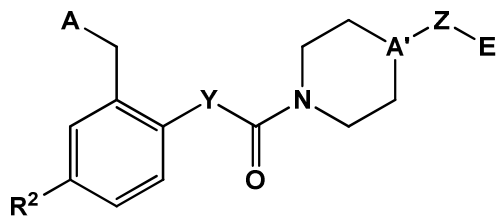
n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q1, Q2 o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q1, Q2 o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 8: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

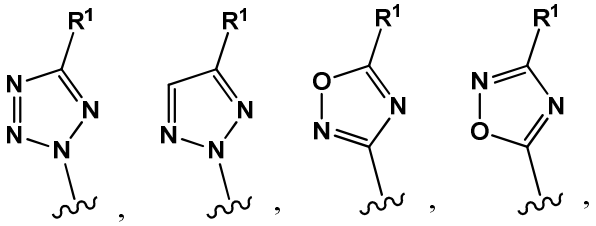


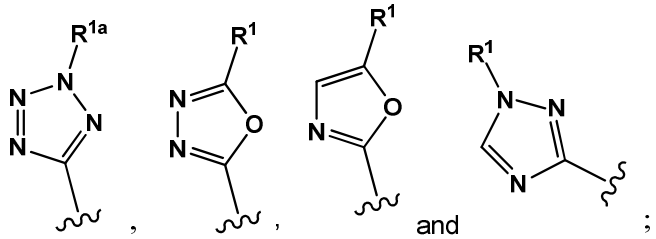
(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de





R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $–(CR^{7a}R^{7b})_m$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$ -O–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-NR^8C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)NR^8–$(CH_2)_{m2}$- y $–(CH_2)_{m1}$-NR^8–$(CH_2)_{m2}$-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) fenilo el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

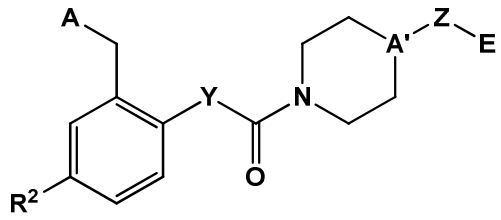
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-

alquiloC$_{1-4}$, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, C$_{1-4}$alcoxi-alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 8,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

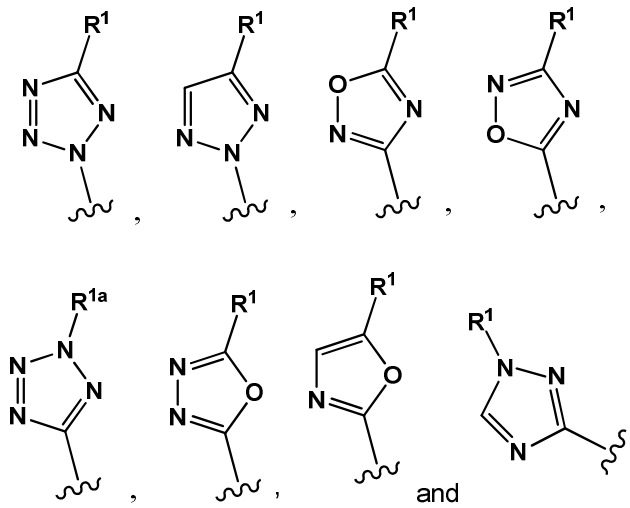


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -OCF_2H, -OCH_3, -CH_3 o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de –$(CR^{7a}R^{7b})_m$-, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
E se selecciona del grupo que consta de
(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) fenilo el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;

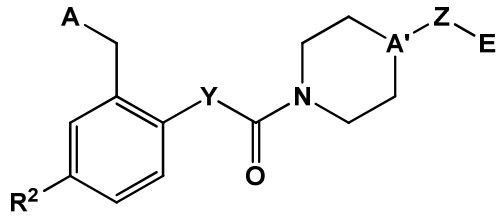
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

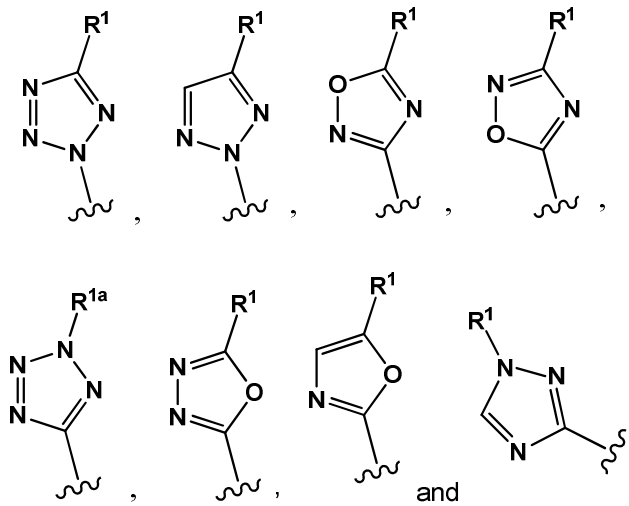
luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 9: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
en donde
A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -OCF_2H, -OCH_3, -CH_3 o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de –$(CR^{7a}R^{7b})_m$-, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) fenilo el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X; y

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;

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

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

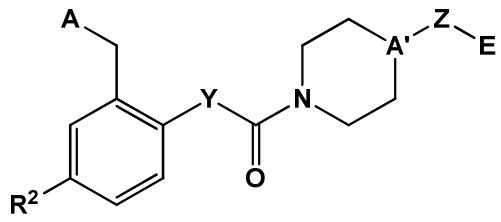
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, acoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

y en donde si A' es N, E no es fenilo.

Modalidad 9.1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

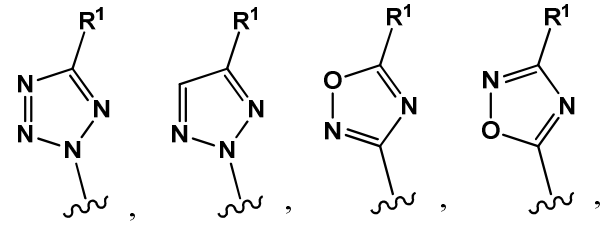
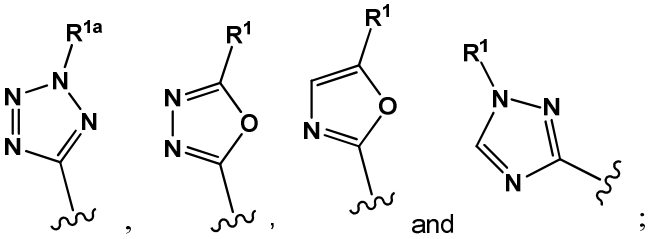


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de

R¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

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

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

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

E se selecciona del grupo que consta de

(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X; y

(iii) heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;

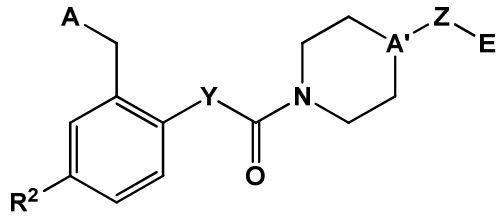
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

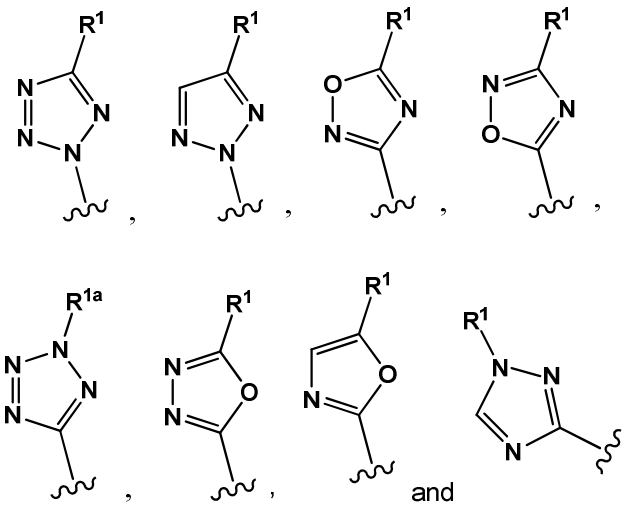
luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 10: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
en donde
A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E es un heteroarilo de 5 o 6 miembros tal heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-$

$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

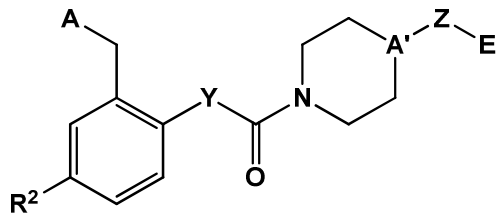
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 10,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

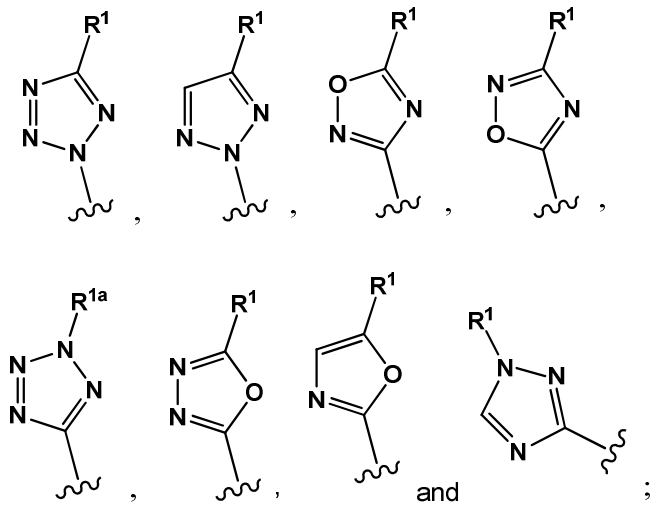


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;
E es un heteroarilo de 5 o 6 miembros tal heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

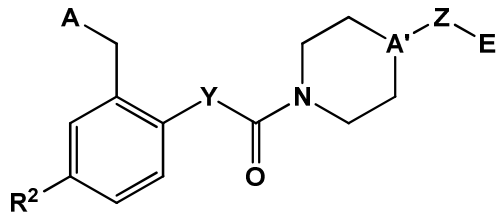
luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-

alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe};
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

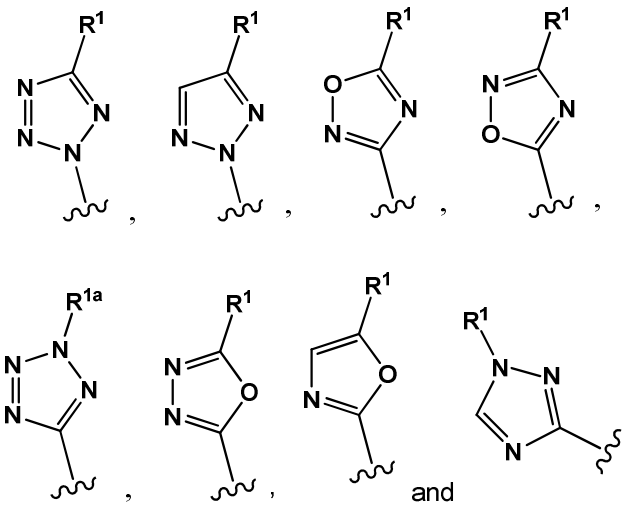
luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}.

Modalidad 11: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
en donde
A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazolilo;
(ii) pirazolilo;
(iii) oxazolilo;
(iv) isoxazolilo;
(v) piridinilo;
(vi) tiazolilo;

(vii) triazolilo;
(viii) pirimidinilo;
(ix) tetrazolilo;
(x) pirazinilo; y
(xi) furanilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

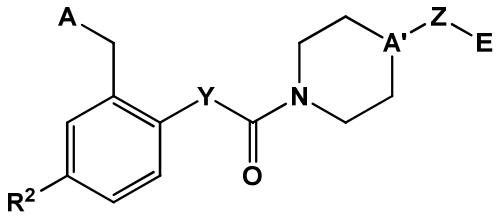
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 11,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

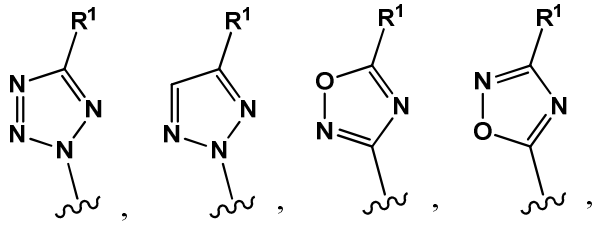


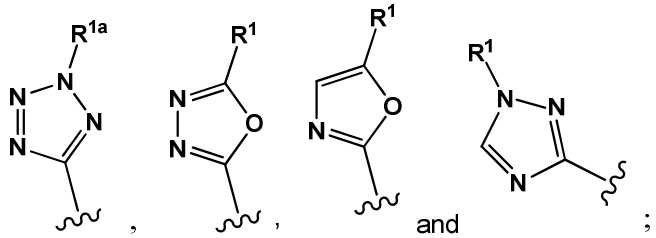
(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de





;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

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

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

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

E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazolilo;
(ii) pirazolilo;
(iii) oxazolilo;
(iv) isoxazolilo;
(v) piridinilo;
(vi) tiazolilo;
(vii) triazolilo;
(viii) pirimidinilo;
(ix) tetrazolilo;
(x) pirazinilo; y
(xi) furanilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

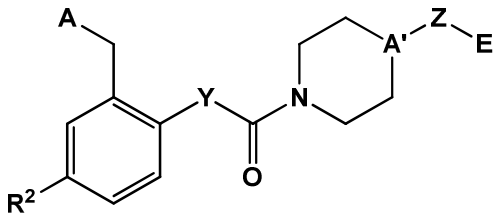
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 12: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

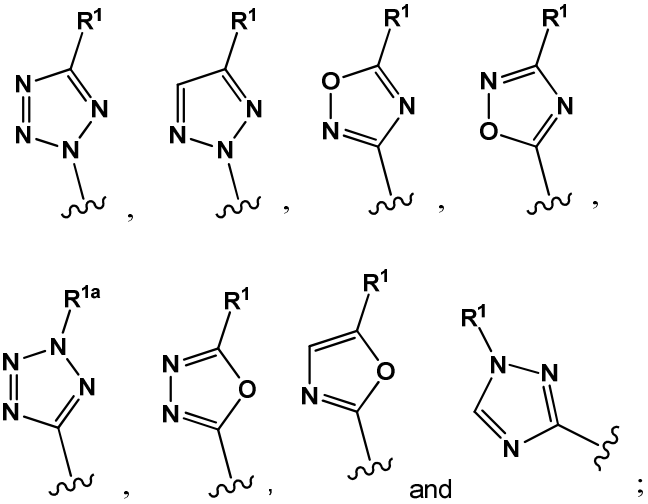


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazol-2-ilo;
(ii) oxadiazol-3-ilo;
(iii) oxadiazol-5-ilo;
(iv) pirazol-1-ilo;
(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(vii) pirazol-5-ilo;
(viii) oxazol-2-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xi) isoxazol-3-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xiv) tiazol-2-ilo;
(xv) triazol-1-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(xvii) triazol-3-ilo;
(xviii) pirimidin-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo;
(xx) tetrazol-1-ilo;
(xxi) tetrazol-2-ilo;
(xxii) pirazin-2-ilo; y
(xxiii) furan-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-}

$_4$, alcoxiloC_{1-4}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

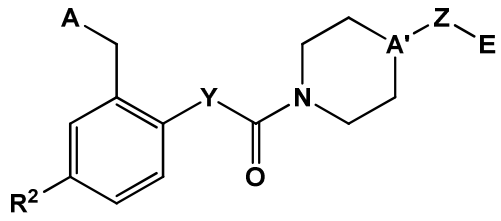
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 12,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

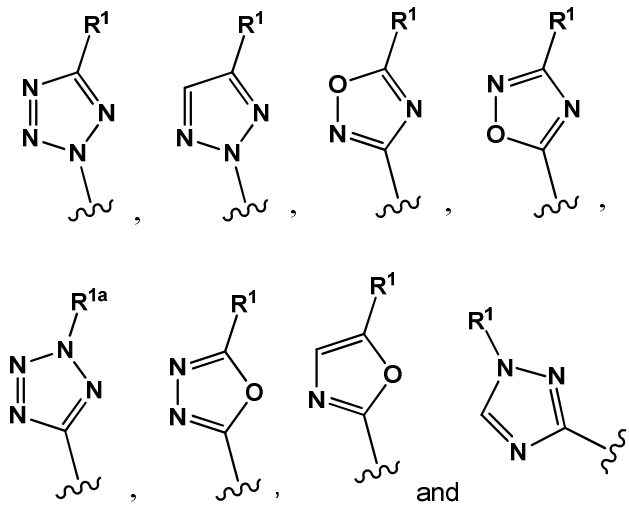


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

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

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

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

E se selecciona del grupo que consta de

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;

(vi) pirazol-4-ilo;

(vii) pirazol-5-ilo;

(viii) oxazol-2-ilo;

(ix) oxazol-4-ilo;

(xi) isoxazol-3-ilo;

(xii) isoxazol-5-ilo;

(xiii) piridina-2-ilo;
(xiv) tiazol-2-ilo;
(xv) triazol-1-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(xvii) triazol-3-ilo;
(xviii) pirimidin-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo;
(xx) tetrazol-1-ilo;
(xxi) tetrazol-2-ilo;
(xxii) pirazin-2-ilo; y
(xxiii) furan-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

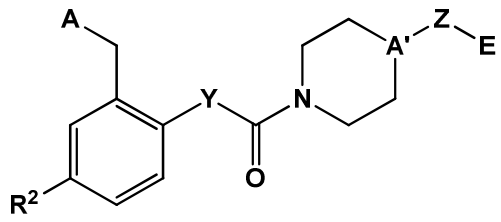
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}.

Modalidad 13: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

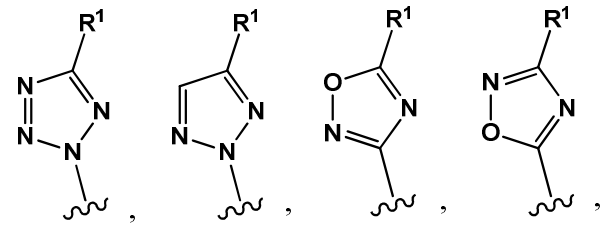
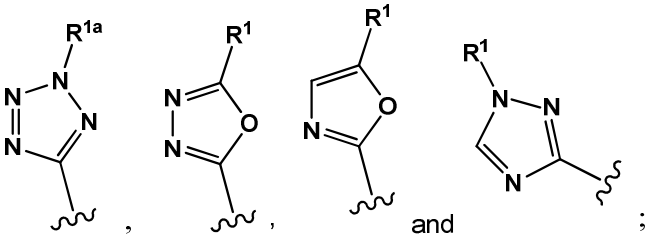


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de

and ;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};

m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

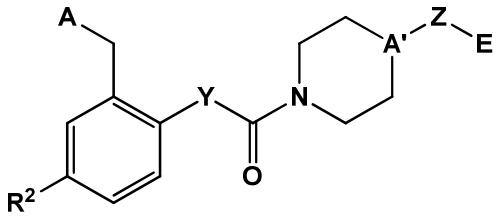
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 13,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

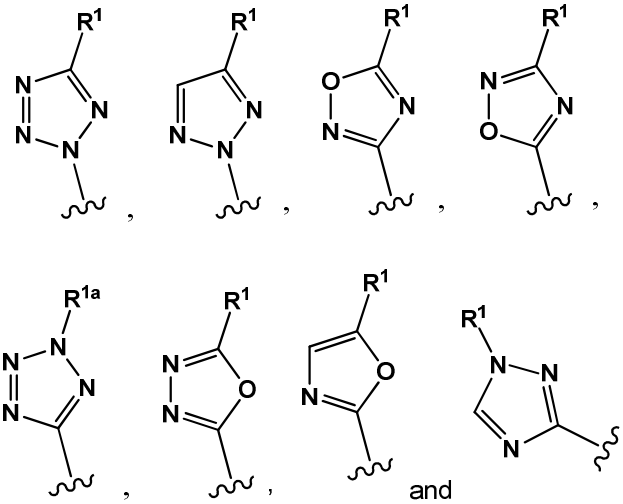


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $–(CR^{7a}R^{7b})_m$-, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;
E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazol-2-ilo;
(ii) oxadiazol-3-ilo;
(iii) oxadiazol-5-ilo;
(iv) pirazol-1-ilo;
(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

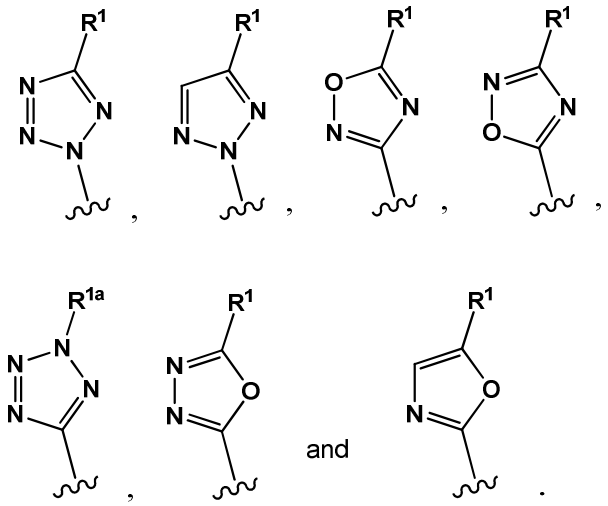
R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

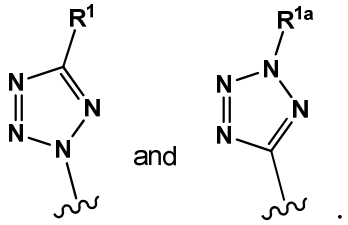
en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{1-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$.

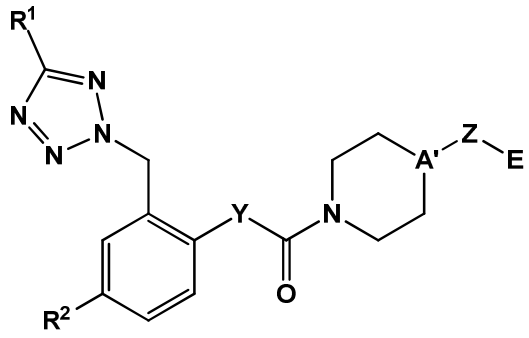
Modalidad 14: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 13, en donde A se selecciona del grupo que consta de



Modalidad 14,1: Un compuesto o sal según cualquiera de las modalidades 1 a 13, donde A se selecciona del grupo que consta de



Modalidad 15: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazol-2-ilo;
(ii) oxadiazol-3-ilo;
(iii) oxadiazol-5-ilo;
(iv) pirazol-1-ilo;
(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a

3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

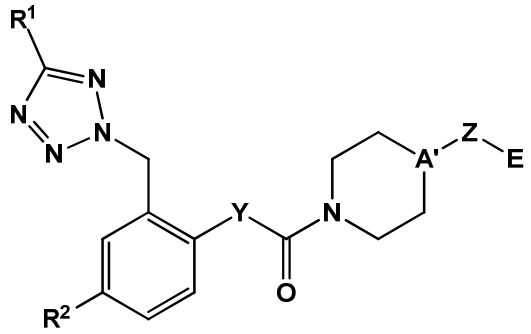
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, C$_{1-4}$alcoxi-alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 15,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C$_{1-4}$;

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;
E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazol-2-ilo;
(ii) oxadiazol-3-ilo;
(iii) oxadiazol-5-ilo;
(iv) pirazol-1-ilo;
(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

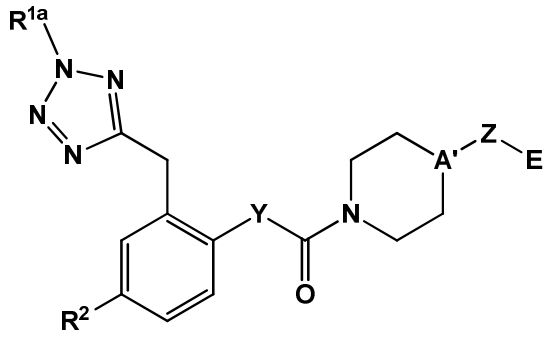
R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo; y
- pirazol-3-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4} , hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 16: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ib)



(Ib),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};

m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;

(vi) pirazol-4-ilo;

(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

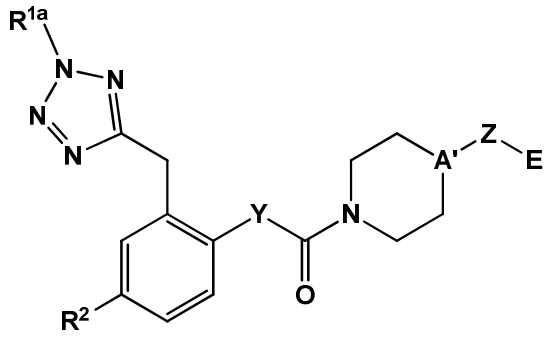
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, C$_{1-4}$alcoxi-alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 16.1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ib)



(Ib),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

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

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

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

E se selecciona del grupo que consta de

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;

(vi) pirazol-4-ilo;

(ix) oxazol-4-ilo;

(xii) isoxazol-5-ilo;

(xiii) piridina-2-ilo;

(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4} , hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 17: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^1 es metilo;

Modalidad 18: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 17, en donde R^2 es $-CF_3$, cloro, $-CF_2H$ o $-OCF_3$.

Modalidad 19: Un compuesto o sal según la modalidad 18, en donde R^2 es $-CF_3$ o cloro.

Modalidad 20: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde Y se selecciona del grupo que consta de $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$ y $-C(CH_3)=CH-$.

Modalidad 21: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde Y se selecciona del grupo que consta de $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ y $-C(CH_3)=CH-$, más particularmente $-O-CH_2-$ y $-C(CH_3)=CH-$.

Modalidad 22: Un compuestoo sal según cualquiera de las modalides 8 a 21, en donde A' es CR^6 y R^6 es H.

Modalidad 23: Un compuestoo sal según cualquiera de las modalides 8 a 22, en donde Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m$-, en donde R^{7a} y R^{7b} son H y m es 0 o 1.

Modalidad 24: El compuesto según la modalidad 1 seleccionado del grupo que consta de:

(S,E)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidina-2-carboxamida;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(piperidina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metiloxazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-metiloxazol-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-metil 1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidina-2-carboxilato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metiloxazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de (E)-etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
Ácido (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona;
(E)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
(E)-3-(4-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(5-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(2-cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)bencil 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato;
4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)bencil 4-(5-metiloxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona;
(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)azetidin-3-il)metilcarbamato de (E)-terc-butilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidina-3-carboxamida;
1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidina-4-carboxilato de (E)-etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N,N-dimetilbenzamida;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-acetilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N-metilacetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
Ácido (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidina-4-carboxílico
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(5-((2-metiloxazol-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona;

(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroxi(4-metiltiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetato de (R,E)-terc-butilo ;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidina-4-carboxilato de (E)-metilo;
4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazine-1-carboxilato de (E)-terc-butilo;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((2H-tetrazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(3-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(5-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-(3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzonitrilo;
(E)-3-(4-metoxi-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-3-iloxi)-N-etilacetamida;
4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morfolina-3-carboxilato de (E)-metilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
3-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)tiazolidine-2-carboxilato de (E)-metilo;
(E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N-propilacetamida;
(E)-2-metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)benzamida;
(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidina-2-carboxamida;
(S,E)-4,4-difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidina-2-carboxamida;
(E)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1'-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)-1,4'-bipiperidin-2-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(metoximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)ciclopropanosulfonamida;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)bencenosulfonamida;
(E)-1-(4-((4-metoxibencil)(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida;
(E)-1-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidina-4-carboxilato de (E)-metilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-morfolino-2-oxoetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-fluorofenoxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-((2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(E)-1-(4-bencilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipirazin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-morfolinopirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(trifluorometil)morfolino)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(E)-N-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)metil)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamida;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida;

(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morfolin-2-il)etilamino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;
1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona;
(E)-1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butilamino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il)hexanamida; y
(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxi)etil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones:

"Halo" o "halógeno", como se usa en este documento, pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"C_1--alquilo", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono. Si se específica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición tiene que corregirse consecuentemente, tal que "C_1-C_4-aqluilo representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

"C_1-C_4-haloalquilo", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido por un halógeno. Si se específica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición tiene que modificarse consecuentemente, tal que "C_1-C_4-haloalquilo representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo con al menos un hidrógeno sustituido por halógeno, tal como cuando el

halógeno es flúor. CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, $CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

"C1-4 alcoxilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo-O-C1-4alquilo , en donde C1-4 alquilo es como se define en este documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo o hexoxilo y similares. En cuanto a alquilo a menos que se especifique una estructura particular, los términos propoxilo, butoxilo, etc., incluyen todas las formas de cadena lineal y ramificada que tienen el número apropiado de átomos de carbono, por ejemplo propoxilo incluye n-propoxilo e isopropoxilo.

"C_{1-4}haloalcoxilo", como se usa aquí se refiere a un grupo-O-C_{1-4}alquilo en donde C_{1-4}alquilo alquilo es como se define en este documento y se sustituye por uno o más grupos halógeno, por ejemplo, -O-CF_3.

"alcoxilo C_{1-4} alquilo C^{1-4}" como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo – C^{1-3}-O-alquiloC^{1-3}, en donde alquiloC^{1-3} es como se define en la presente. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo.

"hidroxi-alquilo C_{1-4}", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido por un grupo hidroxilo. Si se específica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición tiene que corregirse consecuentemente, tal que "C_1-C_4-hidroxialquilo representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo que tienen al menos un hidrógeno sustituido por hidroxilo.

"Cicloalquilo C_{3-6}" tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, entonces la definición debe modificarse consecuentemente.

"Cicloalquenilo C_{3-6}" tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico parcialmente saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclohexa-1,4-dienilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, entonces la definición debe modificarse consecuentemente.

“Oxo” se refiere a =O.

El término "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros", como se usa aquí, se refiere a un anillo 4 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que puede contener además del átomo de nitrógeno indicado en la fórmula (I), 1 o 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos adecuados de tales anillos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azetidinilo.

El término "sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puenteado", como se usa aquí se refiere a un "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros", como se define aquí anteriormente, en el que dos átomos de carbono no vecinos (es decir, átomos de carbono que no estan directamente unidos entre sí) del "anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno" están conectados a través de una cadena de carbono $–(CH_2)_n-$ saturada, donde n es 1, 2 o 3. En una modalidad, n es 1 o 2. En otra modalidad, n es 1.

El término ‘heteroarilo de 5 o 6 miembros’ se refiere a un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de anillos heteroarilo de 5 miembros en este caso incluyen furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, o pirazolilo. Ejemplos de anillos heteroarilo de 6 miembros incluyen piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

El término ‘anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros’ se refiere a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos adecuados de tales sistemas de anillo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolinilo u oxazolinilo.

El término "sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros" se refiere a un "heteroarilo de 5 o 6 miembros" o un "anillo heterociclilo 5 o 6 del miembros" como se define anteriormente en el que dos átomos adyacentes (es decir, los átomos unidos directamente entre sí) del "heteroarilo de 5 ó 6 miembros" o "anillo heterociclilo 5 o 6 del miembros" forman juntos un segundo anillo que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el" y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates *(por ejemplo,* seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En aún otras modalidades, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, *(por ejemplo,* estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, *(por ejemplo,* estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto esta "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se usa en este documento, cuando una realización se refiere a varias otras realizaciones mediante el uso de la expresión "de acuerdo con una cualquiera de", por ejemplo "de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 5", entonces dicha realización se refiere no sólo a las realizaciones indicadas por los números enteros

tales como 1 y 2, sino también a las realizaciones indicadas por números con un componente decimal tales como 1,1, 1,2 o 2,1, 2,2, 2,3. Por ejemplo, "de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 3" significa de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7.

Varias realizaciones de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

El término "compuestos de la (presente) invención" o "un compuesto de la (presente) invención" se refiere a un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones 1 a 144.

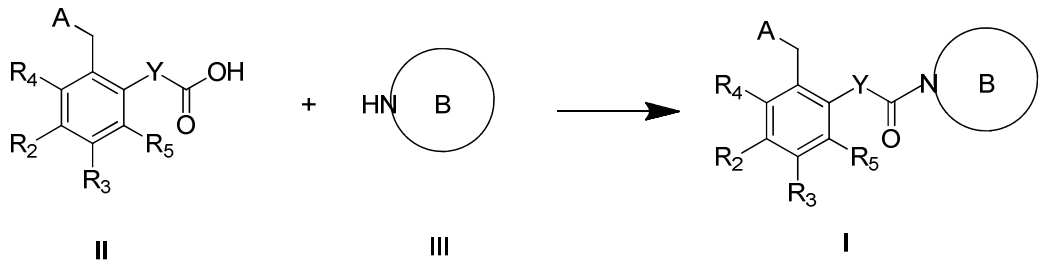
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por las rutas descritas en los siguientes Esquemas o en los Ejemplos.

En los siguientes métodos generales, R4, R2, R3, R5, A, B, X e Y son como se definen anteriormente en las modalidades, o limitado a las designaciones en los Esquemas. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida están disponibles comercialmente o se preparan por métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula I, donde Y es –CH2-CH2-, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula I, donde Y es –CH=CH-, por hidrogenación sobre un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como etanol a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula II y III como se ilustra en el Esquema 1, mediante el uso de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU y una base orgánica tal como trietilamina, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, acetato de etilo o diclorometano, a una temperatura de 25 OC y 50 OC, preferiblemente a 25 OC.

Esquema 1

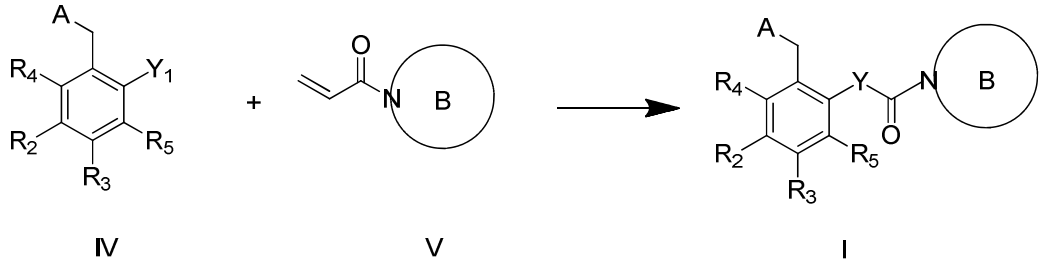


II III I

Alternativamente, cuando Y es CH=CH, los compuestos de l fórmula I se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV y V como se ilustra en el Esquema 2, en el que Y1 es un grupo halógeno, preferiblemente un átomo de bromo. La reacción de acoplamiento requiere condiciones "Heck" adecuadas de un catalizador de paladio y ligando de fosfina, tales como acetato de paladio II y fosfina de tri-o-tolilo, y una base orgánica adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente orgánico tal como DMF, a una temperatura de 60 ºC a 120 ºC, preferiblemente a 80 ºC. Los expertos en la técnica apreciarán que otras combinaciones de catalizador/fosfina y disolventes también pueden ser adecuadas.

Los compuestos de la fórmula V se pueden preparar mediante los compuestos de la fórmula III por reacción con cloruro de acriloilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura de 0 ºC.

Esquema 2



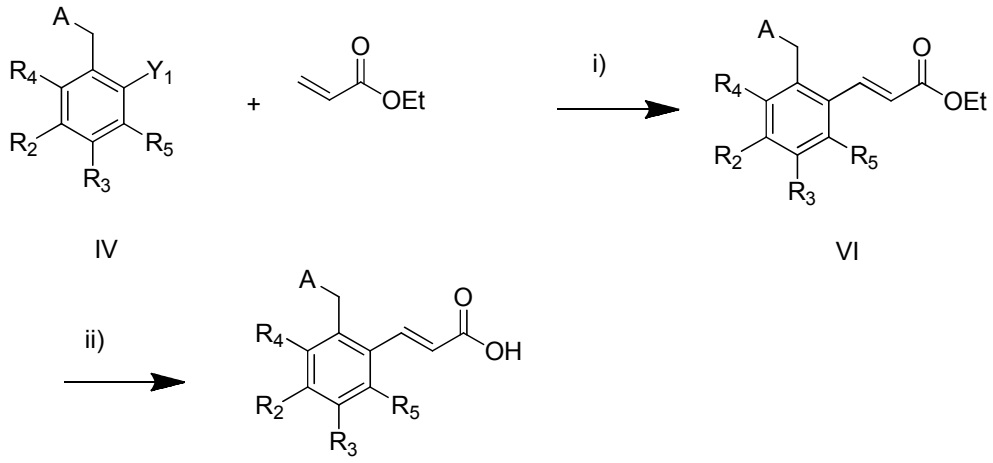
IV V I

Cuando Y es CH=CH, los compuestos de la fórmula IIa se puede preparar a partir de compuestos de la fórmula IV, en donde Y1 es un grupo halógeno, preferiblemente bromo, como se ilustra en el Esquema 3.

Paso i) Los compuestos de la fórmula VI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV usando condiciones de acoplamiento "Heck" con acrilato de etilo, tales

como acetato de paladio II y fosfina de tri-o-tolilo, y una base orgánica adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente orgánico tal como DMF, a una temperatura de 60 ºC a 120 ºC, preferiblemente a 80 ºC. Los expertos en la técnica apreciarán que otras combinaciones de catalizador/fosfina y disolventes también pueden ser adecuadas. Paso ii) Los compuestos de la fórmula IIa se puede preparar a partir de compuestos de la fórmula VI utilizando una solución alcalina, como solución de hidróxido de sodio, en un disolvente orgánico tal como etanol, a una temperatura de 0ºC a 50ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

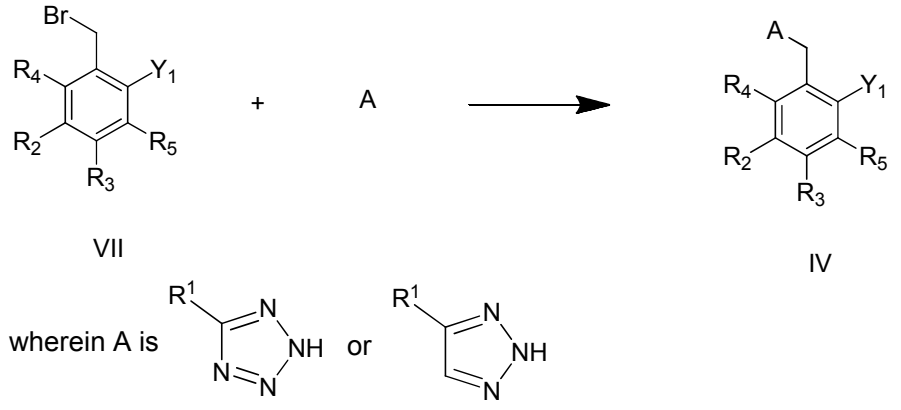
Esquema 3



Los compuestos de la fórmula II donde Y es $–CH_2-CH_2-$ se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV análogamente al Esquema 3 reemplazando el acrilato de etilo con dietilacetal de acroleína.

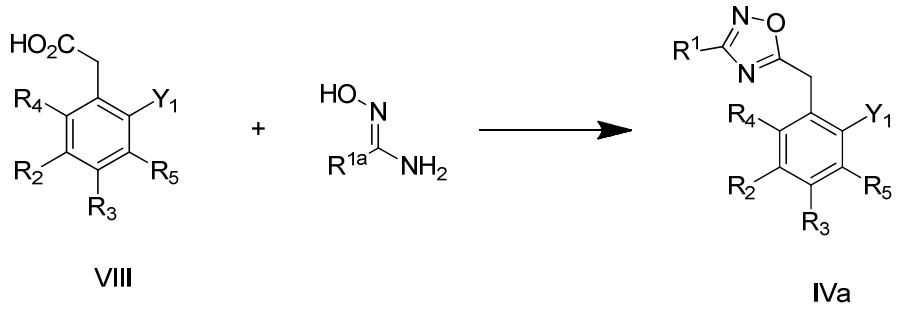
Cuando A es un tetrazol o triazol enlazado a nitrógeno, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 4 a partir de compuestos de fórmula VII, donde Y_1 es un halógeno, preferiblemente bromo o un grupo éster, preferiblemente éster metilo, por una reacción de alquilación utilizando una base adecuada, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura de -10 ºC a 50 ºC, preferiblemente de 0 ºC a temperatura ambiente. El heterociclo A o bien esta disponible comercialmente o se sintetiza por procedimientos conocidos.

Esquema 4



Cuando A es 1,2,4 oxadiazol, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VIII, en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo, y están disponibles comercialmente o se sintetizan por procedimientos conocidos, como se ilustra en el Esquema 5. El procedimiento sigue una reacción de ciclación-condensación con una hidroxil amidina, tal como hidroxil acetamidina, y un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura de 100°C a 180°C. R^{1a} es alquilo C_{1-4}.

Esquema 5



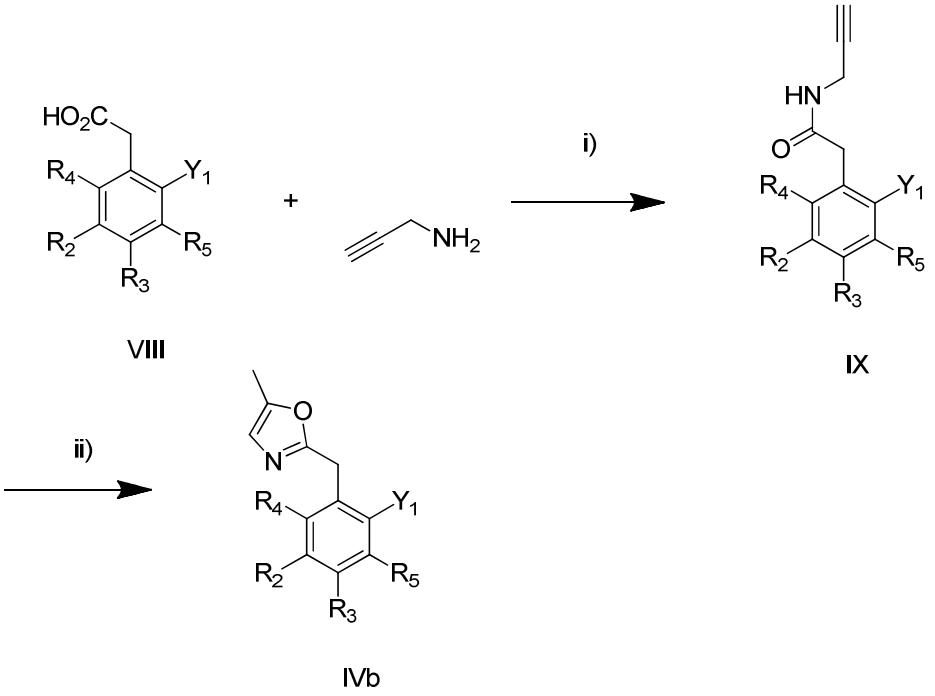
Cuando A es oxazol, los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula VIII, en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo, como se ilustra en el Esquema 6.

Paso i) Los compuestos de la fórmula IX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VIII por una reacción de acoplamiento con prop-2-in-1-amina usando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU en presencia de una base

orgánica, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF, acetato de etilo o DCM a una temperatura de 0 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso ii) Los compuestos de la fórmula IVb pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula IX por una ciclación - reacción de condensación bajo condiciones de ácido fuerte, tal como ácido tríflico, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura de 50 ºC a 120 ºC, preferiblemente a 90ºC. Los expertos en la técnica apreciarán que otros métodos de anulación son conocidos para la síntesis de anillos de oxazol.

Esquema 6

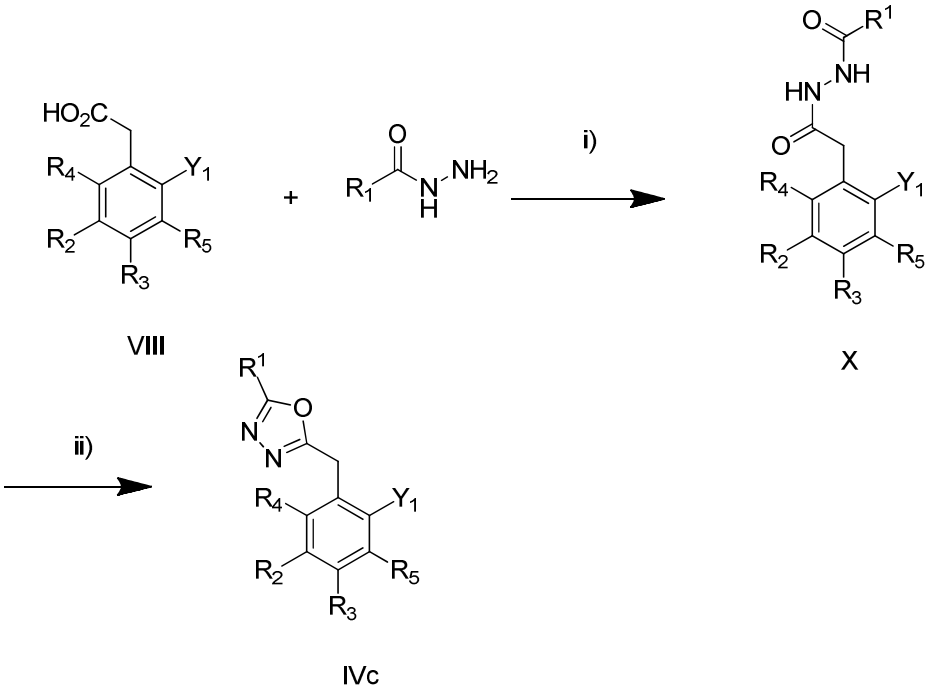


Alternativamente, cuando A es 1,3,4 oxadiazol, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VIII, en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente un átomo de bromuro, como se ilustra en el Esquema 7.

Paso i) Los compuestos de la fórmula X se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VIII por una reacción de acoplamiento con una hidrazida de acilo, tales como acetohidrazida, usando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF, acetato de etilo o DCM a una temperatura de 0 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso ii) Los compuestos de la fórmula IVc se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula X por una reacción de ciclación - condensación con un reactivo adecuado tal como el reactivo de Burgess o trifenilfosfina con hexacloroetano y una base orgánica adecuada tal como trietilamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como THF o DCM a una temperatura entre 25 ºC y reflujo del disolvente, preferiblemente a reflujo del disolvente.

Esquema 7



Cuando A es el 1,2,4 oxadiazol alterno, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VII en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo, como se ilustra en el Esquema 8.

Paso i. Los compuestos de la fórmula XI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VII mediante una reacción de sustitución nucleófila con un reactivo de cianuro, tal como cianuro de potasio, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, a una temperatura de 0ºC a 50ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

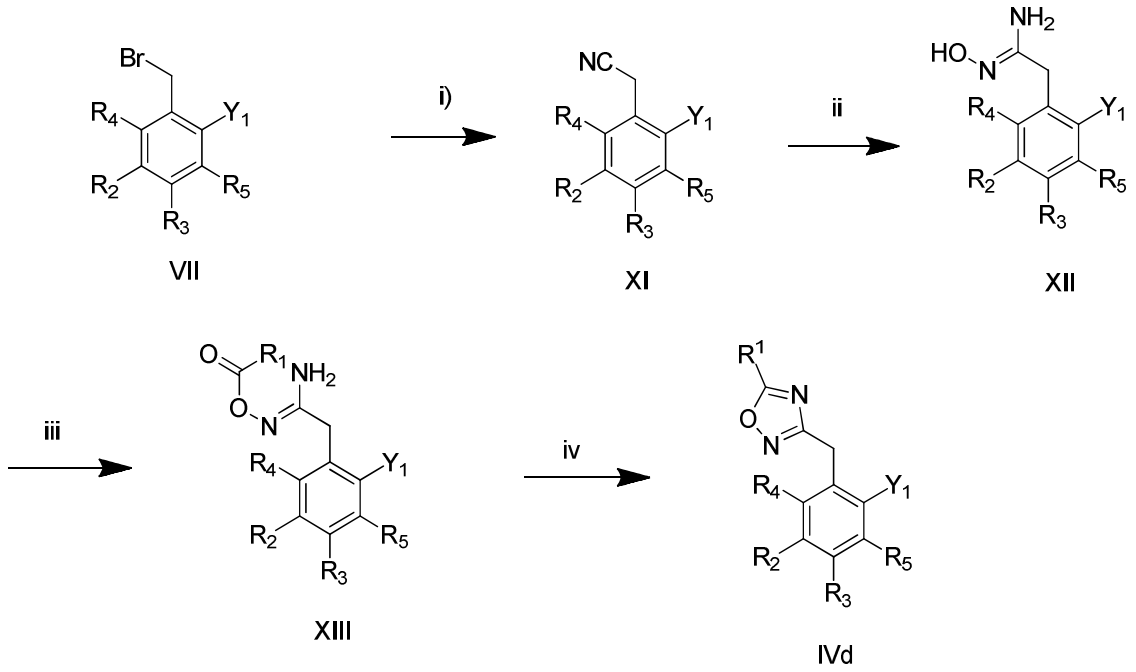
Paso ii: Los compuestos de la fórmula XII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XI mediante una reacción con hidroxilamina en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura de 80 ºC a 120 ºC, preferiblemente 95 ºC.

Paso iii. Los compuestos de fórmula XIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XII por una reacción de acilación con un reactivo acetilante adecuado, tal

como cloruro de acetilo o un ácido carboxílico junto con un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DCM o THF, a una temperatura de 0 °C a 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente. El haluro de acilo o ácido carboxílico está disponible o sintetizado a partir de procedimientos conocidos comercialmente.

Paso iv. Los compuestos de fórmula IVd se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XIII por una reacción de ciclisación-condensación usando un reactivo adecuado, tal como hexacloroetano en un tal ácido acético disolvente ácido, a una temperatura de 80 ºC a 120 ºC, preferiblemente a 100 ºC.

Esquema 8

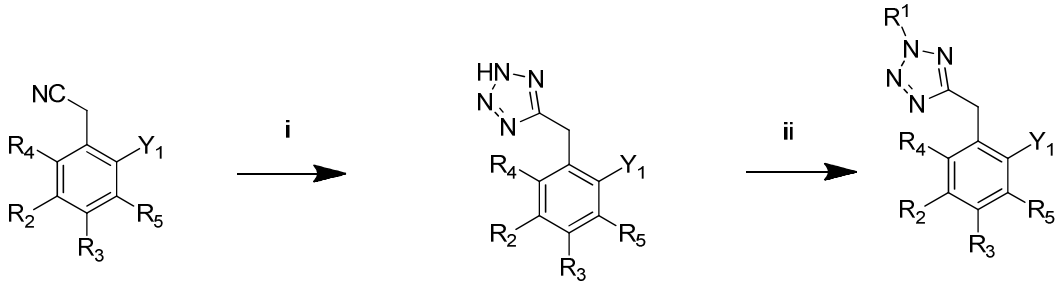


Cuando A es un tetrazol unido a carbono, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XI, donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo, o un grupo éster, preferiblemente éster metilo, como se ilustra en el Esquema 9.

Paso i: Los compuestos de la fórmula XV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XI por reacción con una azida, como azida de sodio en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura de 80 °C a 120 °C, preferiblemente a temperatura de reflujo.

Paso ii: Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XV por alquilación con un agente alquilante adecuado, tal como yoduro de metilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o MeCN, a una temperatura de 25°C a 100°C, preferiblemente a 80°.

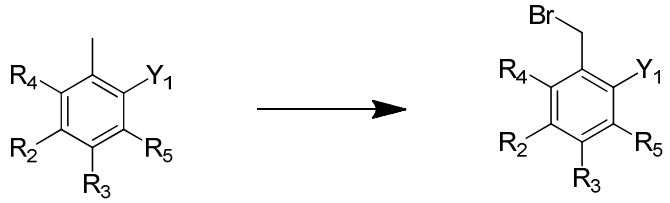
Esquema 9



XI XV IVe

Los compuestos de la fórmula VII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XVI, que bien sea están disponibles comercialmente o se sintetizan mediante procedimientos conocidos, en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo o un grupo éster, preferiblemente éster metílico, por una reacción de bromación ilustrada en el Esquema 10 utilizando un agente de bromación adecuado, tal como N-bromosuccinimida y un iniciador de radicales tal como AIBN en un disolvente adecuado, tal como tBuOAc a una temperatura de 80°C a 120°C, preferiblemente a 90°C.

Esquema 10



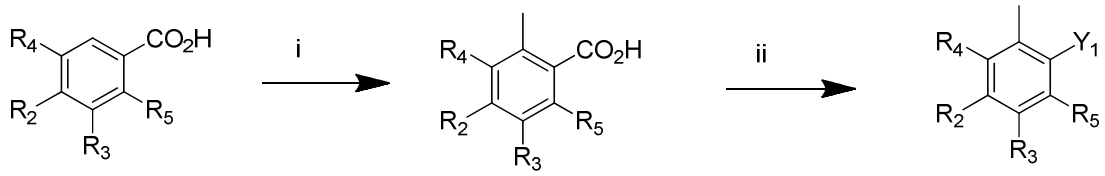
XVI VII

Cuando Y1 es un éster, tal como un éster de metilo, los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVII como se ilustra en el Esquema 11.

Paso 1. Los compuestos de la fórmula XVIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XVII utilizando métodos descritos en la literatura. GP Lahm *et. al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 4898-4906.

Paso ii: Los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar a partir de compuestos de de fórmula XVIII por esterificación en un disolvente alcohólico adecuado, tal como metanol, en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, a temperatura de reflujo.

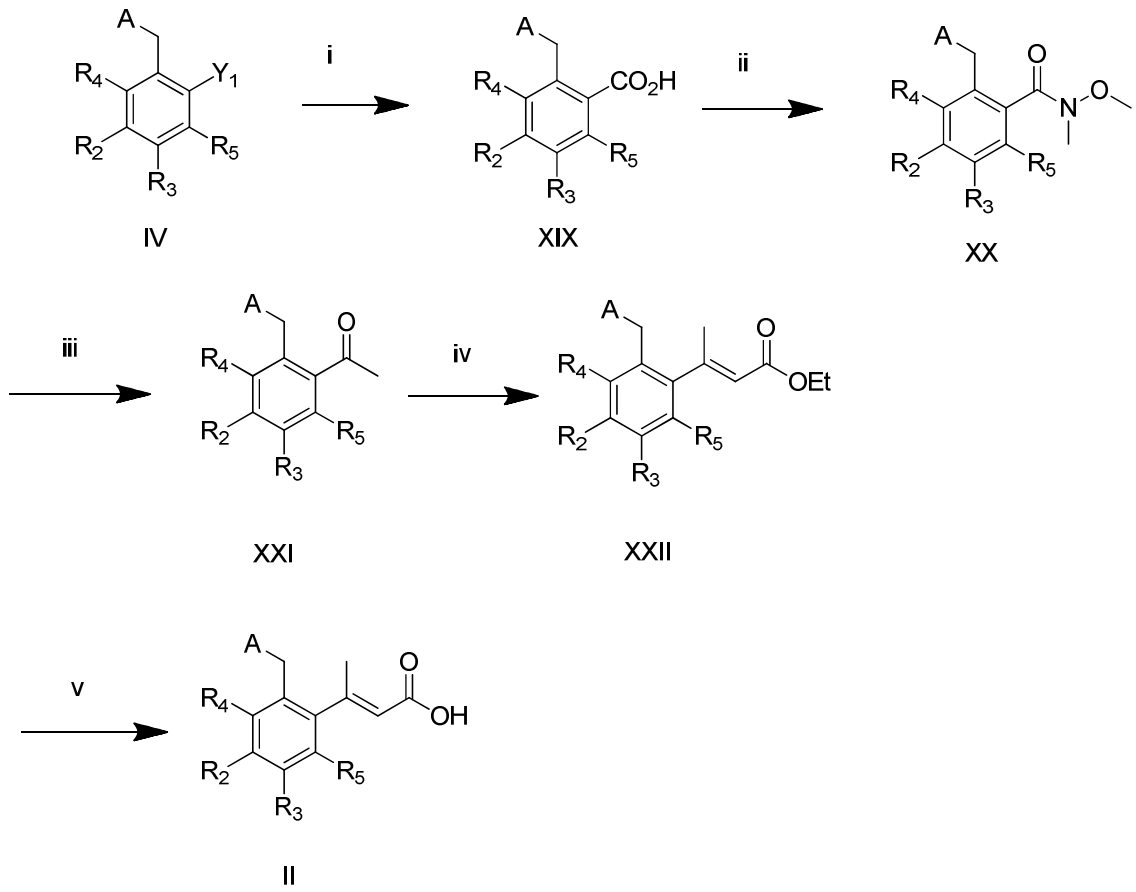
Esquema 11



XVII XVIII XVI

Cuando Y es CH3CH = CH, los compuestos de la fórmula II, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV en donde Y1 es un éster, tal como un éster metilo, como se ilustra en el Esquema 12.

Esquema 12



Paso i. Los compuestos de la fórmula XIX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV mediante las condiciones de saponificación convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Paso ii. Los compuestos de la fórmula XX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XIX por una reacción de acoplamiento con N,O-dimetilhidroxilamina utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como HATU o T3P en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o EtOAc, a una temperatura de 0 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

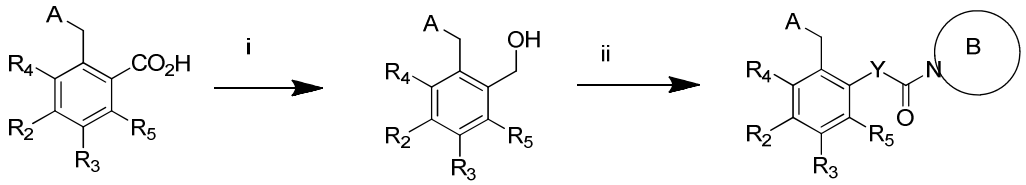
Paso iii. Los compuestos de fórmula XXI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XX por una reacción de sustitución nucleófila con un reactivo de Grignard adecuado, por ejemplo bromuro de metilmagnesio, en un disolvente adecuado tal como THF o éter dietílico a una temperatura de -78 ºC a 0 ºC, preferiblemente a -78 ºC.

Paso iv. Los compuestos de la fórmula XXII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXI por reacción con un iluro adecuado, tal como

fosfonoacetato de trietilo e hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura de 0 ºC a 60 ºC.
Paso v. Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXII mediante condiciones de saponificación estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Cuando Y es -CH2-O-, los compuestos de la fórmula I, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV en donde Y1 es un éster, tal como un éster metilo, como se ilustra en el Esquema 13.

Esquema 13



XIX XXIII I

Paso i. Los compuestos de la fórmula XXIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XIX por reducción del grupo ácido carboxílico utilizando un agente reductor tal como borano. El complejo de THF en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura de 25 ºC a 50 ºC, preferiblemente a 50 ºC.
Paso ii. Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIII por una reacción de acoplamiento con compuestos de la fórmula III utilizando un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno o carbonildiimidazol, preferiblemente carbonil diimidazol, en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura de 0 ºC a 25 ºC, preferiblemente 25 ºC.

Los compuestos de fórmula III o bien están disponibles comercialmente o se sintetizan mediante procedimientos conocidos o mediante los siguientes esquemas, donde P es un grupo protector. Las estrategias de protección y desprotección son conocidas por los expertos en la técnica, ejemplos de los cuales se pueden encontrar en la publicación "Protective Groups in Organic Synthesis 'por Green *et al.* A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida o bien están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar por procedimientos conocidos. En los siguientes Esquemas, R^{Ba} y R^{Bb} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4}, y n es como se definió anteriormente en las modalidades.

Los compuestos de la fórmula III en donde Q es un - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -1,3,4-oxadiazol, pueden prepararse a partir de compuestos de lafórmula XXIV, mediante una secuencia de acoplamiento –ciclisación-condensación ilustrada en el Esquema 14.

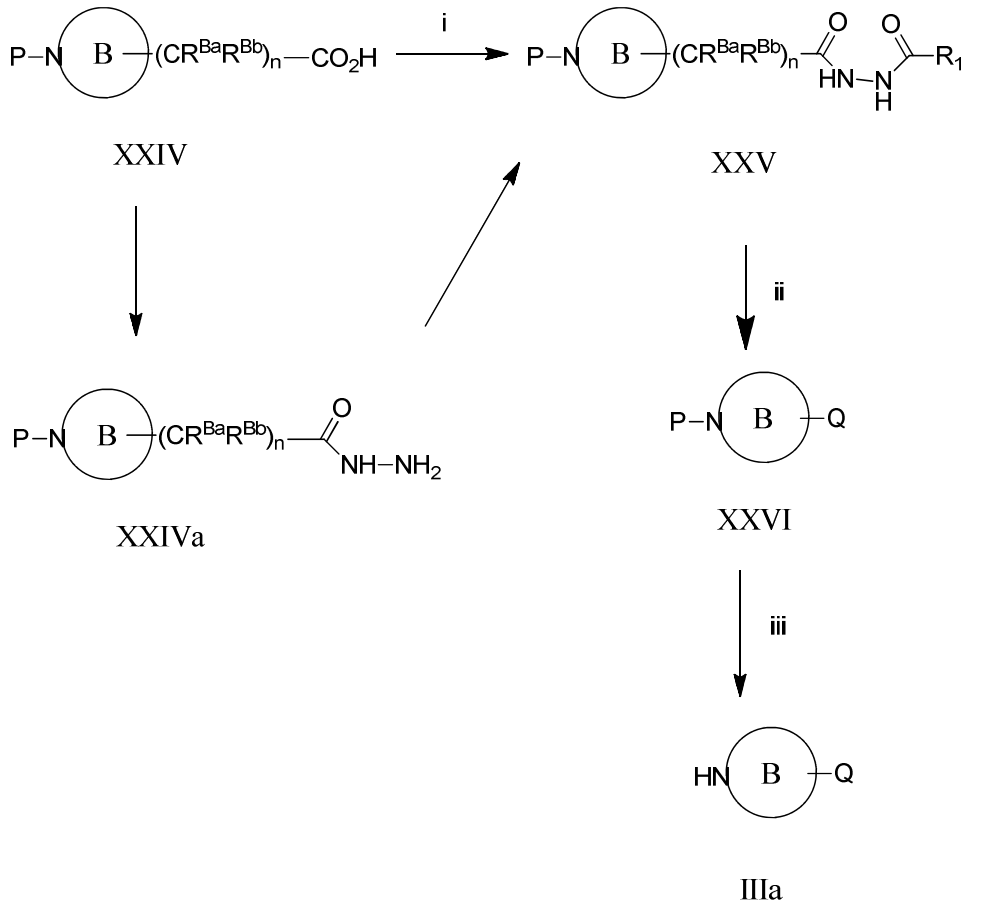
Paso i) Los compuestos de la fórmula XXV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIV por una reacción de acoplamiento con una hidrazida de acilo, tal como acetohidrazida y un reactivo de acoplamiento tal como HATU o T3P, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal DMF o EtOAc a una temperatura de 0 a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso ii) Los compuestos de la fórmula XXVI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXV mediante una etapa de condensación ciclación usando un agente de activación adecuado, tal como el reactivo de Burgess o trifenilfosfina con hexacloroetano, y una base orgánica adecuada, tal como trietilamina o diiospropiletiolamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como THF o DCM a una temperatura entre 25 ºC y reflujo del disolvente, preferiblemente a reflujo del disolvente.

Paso iii. Los compuestos de la fórmula IIIa se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVI mediante una etapa de desprotección usando química de desprotección estándar conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, si P es un grupo tertbutoxicarbonato entonces los reactivos de desprotección adecuados son ácidos fuertes tales como ácido trifluoroacético.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula XXIVa se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIV mediante una reacción con una forma protegida de hidrazina tal como hidrazinacarboxilato de tert-butilo, con un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF o DCM a una temperatura de 0ºC a 50ºC, preferiblemente a temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula XXV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIVa mediante una reacción de acoplamiento con un ácido carboxílico usando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF o DCM a una temperatura de 0 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Esquema 14



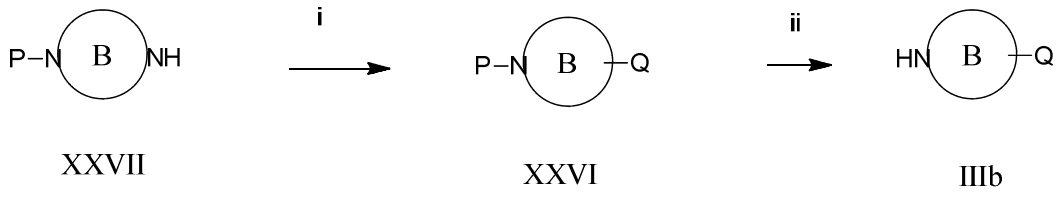
En forma análoga al Esquema 14, los compuestos de la fórmula III en donde Q es un anillo de $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -1,2,4-oxadiazol, pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula XXIV, mediante la sustitución de la hidrazida de acilo en la etapa i con una hidroxilamidina tales como hidroxilacetamidina.

También, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIV mediante una reacción de acoplamiento con la amina primaria o secundaria apropiada. Los reactivos de acoplamiento adecuados son T3P o HATU en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF o acetato de etilo entre 25 ºC y 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVII, mediante una química de aminación reductora usando aldehídos adecuados o cetonas y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o

cianoborohidruro de sodio o borano picolina, en un disolvente adecuado tal como metanol o THF, a temperatura ambiente, como se ilustra en el Esquema 15.
Alternativamente, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVII mediante reacción de acoplamiento con el ácido carboxílico apropiado. Reactivos de acoplamiento adecuados son T3P, o HATU, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o acetato de etilo, a una temperatura de 25 °C a 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.
Alternativamente, los compuestos de fórmula IIIb se puede preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXVII por reacción con un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de sulfonilo de ciclopropilo o cloruro de sulfonilo de benceno, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura de 0 ºC a 25 ºC

Esquema 15

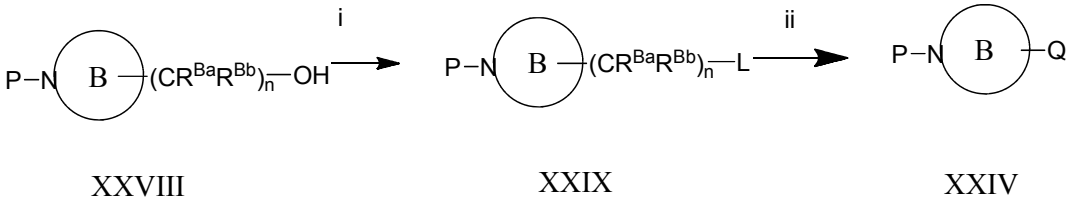


XXVII XXVI IIIb

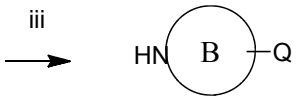
Los compuestos de la fórmula IIIc se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVIII, mediante una reacción de activación para proporcionar un grupo saliente L seguido de una reacción de desplazamiento SN2 como se ilustra en el Esquema 16.
Paso i. Los compuestos de la fórmula XXIX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVIII mediante la activación de un grupo saliente con un reactivo adecuado, tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de sulfonilo de p-tolueno, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura de 0 °C a 25ºC, preferiblemente a 0ºC.
Paso ii. Los compuestos de la fórmula XXIV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIX por desplazamiento directo del grupo saliente con un nucleófilo adecuado, tal como tetrazol, triazol, pirazol, alcóxido, y lactamas tales como pirrolidinona en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio , carbonato de cesio o hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF o

DMF y una temperatura de 0 ºC a 120 ºC. Los expertos en la materia saben que son posibles otros reactivos de activación, nucleófilos y bases. Por ejemplo la reacción de 'Mitsonobu' es un protocolo alternativo conocido por los expertos en la técnica usando fenoles sustituidos como el componente nucleofílico.
Alternativamente, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVIII mediante una reacción de alquilación con un haluro de alquilo usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF a una temperatura de 0 ºC a 100 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Esquema 16



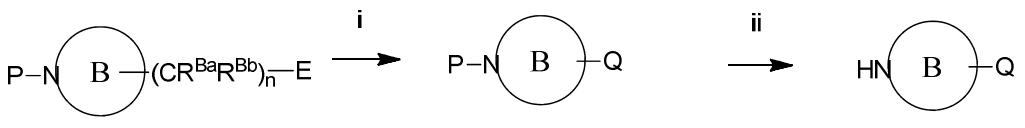
XXVIII XXIX XXIV



IIIc

Los compuestos de la fórmula IIId se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXX por una reacción de adición nucleófila con un grupo electrófilo adecuado, como se ilustra en el Esquema 17, donde E es un grupo electrófilo, tal como un epóxido, cetona o aldehído. Nucleófilos adecuados incluyen heterociclos tales como pirazol en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, o reactivos de Grignard tales como bromuro de fenil magnesio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF a una temperatura de 0 ºC a 120 ºC. Los compuestos de la fórmula XXX están disponibles comercialmente o se sintetizan mediante procedimientos conocidos.

Esquema 17

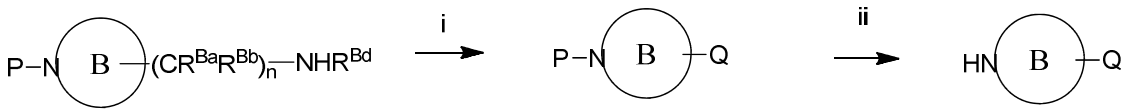


XXX XXIV IIId

Los compuestos de la fórmula IIIc se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXI, por acoplamiento con el ácido carboxílico apropiado como se ilustra en el Esquema 18. Los reactivos de acoplamiento adecuados son T3P, o HATU, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o acetato de etilo, a una temperatura de 25 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXI por reacción con un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de sulfonil ciclopropilo o cloruro de sulfonil benceno, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura de 0ºC a 25ºC.

Esquema 18



XXXI XXIV IIIe

Los compuestos de la fórmula IIIf se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXII mediante una secuencia de acoplamiento, condensación, ciclación, ilustrado en el Esquema 19.

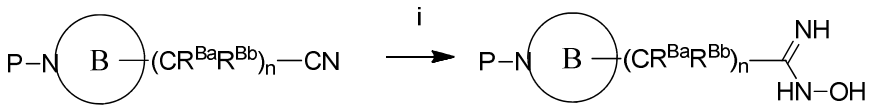
Paso i. Los compuestos de la fórmula XXXIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXII mediaten reacción con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base adecuada, tal como tetrametilguanidina, en un disolvente adecuado tal como metanol a una temperatura de 50ºC a 100ºC, preferiblemente a reflujo del disolvente.

Paso ii. Los compuestos de la fórmula XXXIV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXIII mediante una reacción de acoplamiento con un ácido carboxílico, que es bien sea disponible comercialmente o se sintetiza mediante

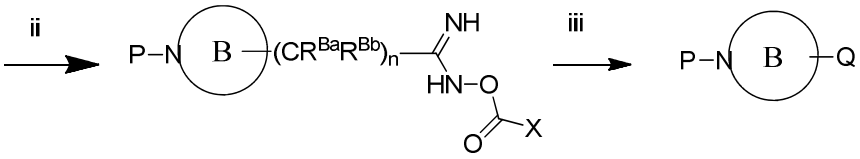
procedimientos conocidos, utilizando reactivos de acoplamiento, tales como HATU o T3P, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DCM, DMF o EtOAc, a una temperatura de 25 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso iii. Los compuestos de la fórmula XXVI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXIV mediante calentamiento en presencia de un reactivo deshidratante tal como tamices moleculares secos, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a temperatura de reflujo.

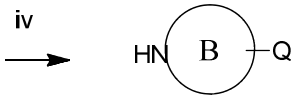
Esquema 19



XXXII XXXIII



XXXIV XXVI



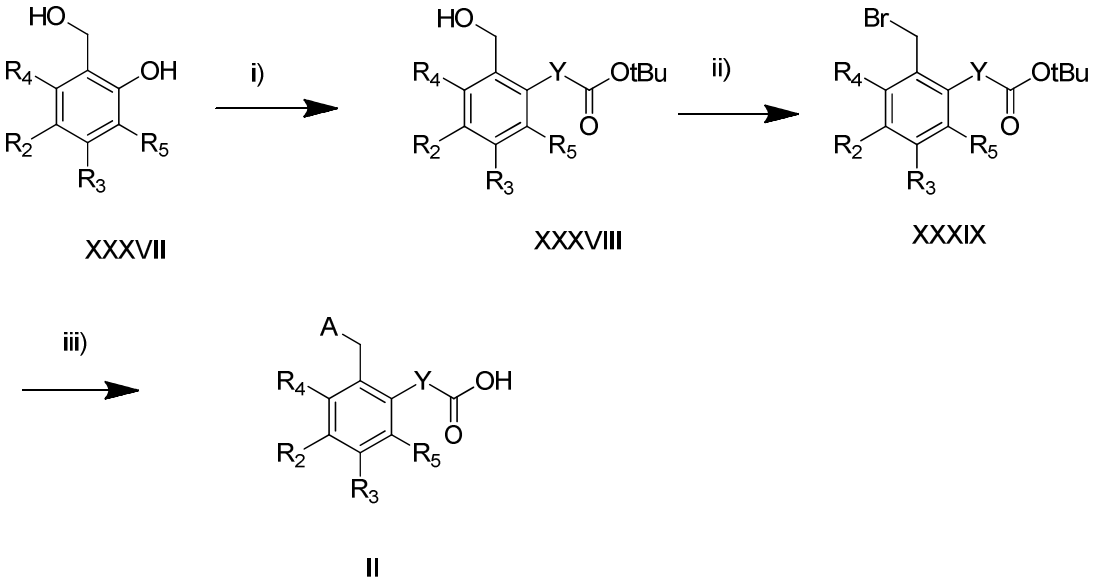
IIIf

Los compuestos de la presente invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

Cuando Y es -O-CH2-, los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXVII como se ilustra en el Esquema 20.

Paso i. Los compuestos de la fórmula XXXVIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXVII mediante una reacción de alquilación con un acetato de halógeno, tal como terc-butil-2-bromoacetato, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como THF o MeCN entre 25 °C y 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.
Paso ii. Los compuestos de la fórmula XXXIX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXVIII mediante una reacción de bromación con un agente de bromación, tal como hexabromoacetona y trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, a entre 25 ºC y 80 ºC, preferiblemente a 40 ºC.
Paso iii. Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXIX, mediante la química ilustrada en el Esquema 4, en donde Y1 es -O-CH2-CO2tBu.

Esquema 20



XXXVII XXXVIII XXXIX

II

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales protectores de grupo, los protectores de grupo mismos, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición,

Wiley, New York 1999, en "Los Péptidos "; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4th edición, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.- D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoacidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden quitar fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo por solvólosis, reducción, fotólisis o, alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tiene al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, al tratar los compuestos con compuestos metálicos, tal como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos apropiados, ej., la sal de sodio de ácido 2- etilhexanóico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tal como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica apropiada, cantidades estoiquiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sales preferiblemente siendo utilizados. Las sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención son obtenidas en forma habitual, ej., al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales internas de compuestos del presente invento que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, *ej.,* un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, pueden formarse, *ej.,* mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, hacia el punto isoeléctrico, *ej.,* con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.
Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales metálicas y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isoméros obtenibles según el invento pueden separarse en una forma conocida por aquellos con experiencia en el estado de la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, al particionar entre mezclas solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por *ej.,* cromatografía líquida de mediana presión sobre una columna de fase invertida, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puras y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccional, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activa.

Los intermedios y productos finales pueden purificarse según métodos estándar, ej., utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)- cristalización, y similares.

Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados en la presente antes y de aquí en adelante.

Todos los pasos de proceso antes mencionados pueden realizarse bajo condiciones de reacción que son conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, incluyendo aquellas específicamente mencionadas, en ausencia o, comúnmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes a los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutrolizadores, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, *ej.,* en la forma H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura dentro - 100 ºC y 190 ºC aproximadamente, incluyendo, por ejemplo, desde - 80 ºC a 150 ºC aproximadamente, por ejemplo entre - 80 y - 60 ºC aproximadamente, a temperatura ambiente, desde - 20 a 40 ºC aproximadamente o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isoméros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiomeros, o en cualquiera de las mezclas deseadas de isoméros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos bajo "pasos de proceso adicionales".

Los solventes desde los cuales estos solventes que son apropiados para cualquier reacción particular pueden seleccionarse incluyen aquellos específicamente mencionados o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior- alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tal como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tal como acetonitrilos, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o acetamida de dimetilo, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o *N*- metilpirrolidin- 2- ona, anhidridos de ácido carboxílicos, tales como anhidridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, meticiclohexano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas solventes también pueden utilizarse en tratamientos finales, por ejemplo mediante cromatografía o particionamiento.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes.

La invención también se relaciona con aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto obtenible como un intermedio cualquier etapa del proceso se utiliza como material de inicio y se realizan los restantes pasos del proceso, o en los cuales un material de inicio se forma bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso según el invento se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Todos los materiales de inicio, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en el estado de la técnica (Houben-Weyl cuarta edición. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder ser superpuestas sobre su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superpuestas sobre su imagen especular. Por lo tanto, el invento incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos de los compuestos de la presente invención. Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R- S de Cahn- Ingold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse por cualquiera R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos de la presente invención descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden así dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que serán definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-.

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diasterioméricas y formas ópticamente puras. Isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto de la presente invención contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto de la presente invención contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-.

Todas las formas tautoméricas, por ejemplo para el grupo A en la modalidad 1, también están destinadas a ser incluidas.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina de un compuesto de la presente invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de la presente invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, ej., acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfornato, cloruro/hidrocloruro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.
Ácidos orgánicos de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen esopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al reaccionar formas ácidas libres de los compuestos de la presente invención con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al reaccionar formas alcalinas libres de los compuestos de la presente invención con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, ej., en "*Remington's Farmaceutical Sciences*", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Farmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotópicamente rotuladas de los compuestos de la presente invención. Los compuestos isotópicamente rotulados de la presente invención tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxigeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, y ^{14}C , o aquellos en los cuales isotopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente de la presente invención son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o

visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o rotulado de la presente invención puede ser particularmente deseado para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotopicamente rotulados de la presente invención generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en las Secciones de Esquemas Genéricos, Ejemplos y Preparaciones anexas utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado empleado anteriormente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,., ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invenckón denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, ej. D2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la presente inveción que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos del presente invento mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen solubilidad diferencial, calentamiento, co-sublimación, co-fundición, o poner en contacto solución a compuestos del presente invento con el formador co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos de la presente invención puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)- , (*S*)- o (*R,S*)- . En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)- .

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereomeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermediarios pueden ser resueltos en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, ej., mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino

ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, *ej.*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *ej.*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- O,O'- *p*- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor- 10- sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, *ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas.. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales móleculas solventes son las comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej.,, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.
Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Los compuestos de la presente invención en forma libre o en forma de sal, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica en pruebas in vitro según lo dispuesto en la presente, y por lo tanto están indicados para la terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Así, en la modalidad 25, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 para uso en medicina.

Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 son potentes inhibidores de ATX (véase los datos IC_{50} descritos en la presente). Los compuestos de la presente invención por lo tanto son útiles en el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente a ATX o mediada por ATX.

Así, en una modalidad 26, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente de ATX o mediada por ATX. En una modalidad 27, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 en el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente a ATX o mediada por ATX. En una modalidad 28, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente a ATX o mediada por ATX. En una modalidad 29, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o condición dependiente a ATX o mediada por ATX que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24.

Por lo tanto, en una modalidad adicional 30, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad o condición de acuerdo con las modalidades 26, 27, 28 y 29, en donde la enfermedad o afección se selecciona entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

En una modalidad 31, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad o condición de acuerdo con la modalidad 30, en donde la enfermedad o afección se selecciona a partir de fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad pulmonar intersticial del parénquima difusa incluyendo fibrosis inducida por fármacos iatrogénica, fibrosis ocupacional y/o inducida por el entorno (pulmón de granjero), fibrosis inducida por la radiación, fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, fibrosis pulmonar inducida por asbestos, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis renal, fibrosis tubulointersticial, fibrosis intestinal, fibrosis hepática, fibrosis hepática inducida por alcohol, fibrosis hepática inducida por tóxicos/fármacos, infección inducida por la fibrosis hepática, fibrosis hepática inducida por virus, fibrosis cutánea, lesiones/fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, fibrosis renal, fibrosis de la piel, fibrosis ocular, fibrosis post-trasplante, fibrosis hepática con o sin cirrosis, fibrosis cardiaca, prurito neuropático, prurito neurogénico, prurito psicogénico, prurito colestásico, cirrosis biliar primaria, cirrosis hepática, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, diabetes, enfermedad poliquística del riñón, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, dolor neuropático y dolor del cáncer.

En una modalidad 32, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad o condición de acuerdo con la modalidad 31, en donde el la enfermedad o condición se selecciona a partir de fibrosis idiopática pulmonar, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, prurito colestásica, cirrosis biliar primaria y enfermedad renal poliquística, en particular la fibrosis pulmonar idiopática.

Los compuestos de la invención se formulan típicamente como composiciones farmacéuticas.

Por lo tanto, en una modalidad 33 de la invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de la modalidades 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con
a) diluyentes, *ej.*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
b) lubricantes, ej., silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también
c) aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
d) desintegrantes, ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dipersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de

mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1- 75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, *ej.*, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, *ej.*, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, *ej.*, para el tratamiento de cáncer de piel, *ej.*, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Son así particularmente adecuados para utilizar en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradotes de tonicidad, buffers y preservativos.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Donde la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol proporcionado con una válvula adaptada para liberar una dosis medida, tal como 10 a 100 µl, ej., 25 a 50 µl, de la composición, es decir un dispositivo conocido como un inhalador de dosis medida. Viales apropiados y procedimientos para contener en los mismos composiciones en

aerosol bajo presión son bien conocidos por los en expertos en la técnica de terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición de aerosol se puede administrar de un contenedor recubierto, por ejemplo como se describe en el documento EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión nebulizable acuosa, orgánica o acuosa/orgánica, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 ml, comúnmente 1 a 10 ml, de la dispersión, o un nebulizador portátil, a veces conocido como inhalador de neblina suave, o inhalador de pulverización suave, por ejemplo un dispositivo controlado electrónicamente tal como un AERx (Aradigm , EE.UU.) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) nebulizador que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo, 10 a 100 µl, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma particulada finamente dividida, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para liberar polvo seco desde una cápsula o blister que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y / o (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y / o (B) por actuación. La composición de polvo seco contiene preferiblemente un diluyente o vehículo, tal como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad por ejemplo, estearato de magnesio. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco adecuados incluyen los dispositivos descritos en EE.UU. 3991761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER™), WO 05/113042 (que incluye el dispositivo BREEZHALER™), WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER™), el documento WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALER™), US6536427 (que incluye el dispositivo DISKUS™), WO 97/25086 (que incluye el dispositivo DISKHALER™), WO 95/14089 (que incluye el dispositivo GEMINI™), WO 03/77979 (que incluye el dispositivo PROHALER™), y también los dispositivos descritos en el documento WO 08/51621, WO 09/117112 y EE.UU. 2005 0183724.

Por lo tanto, la invención también incluye (A) un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la presente invención en forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma

inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la presente invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación, y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de la presente invención en forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados para realizar la presente invención naturalmente variaran dependiendo, por ejemplo, de la condición particular a ser tratada, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para administración por inhalación son del orden de 0.0001 a 30 mg/kg, típicamente entre 0.01 y 10 mg por paciente, mientras para administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.01 y 100 mg/kg.

El presente invento además proporciona composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación que comprenden los compuestos del presente invento como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.
Composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación del invento pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contiene baja humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhídrida puede prepararse y almacenarse tal que su naturaleza anhídrida sea mantenida. Por consiguiente, composiciones anhídridas son empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua tal que éstas puedan incluirse en kits de formulación apropiados. Ejemplos de empaques apropiados incluyen, pero no están limitados a aluminios herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitaria (ej., viales), empaques blister, y empaques de tira.

La invención además proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual el compuesto del presente invento como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, los cuales se conocen en la presente como "estabilizadores," incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, buffers de pH, o buffers de sales, etc.

Los compuestos del presente invento pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos del presente invento pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o

diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la presente invención y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprenden el compuesto de la presente invención y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la presente invención y los otros agentes terapéuticos en forma separada, *ej.* en la forma de un kit.

Por lo tanto, en una modalidad 34 la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 106 y uno o más co-agentes terapéuticamente activos . Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

En una modalidad, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la presente invención. En una modalidad, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es un paquete blister, como el que típicamente se utiliza para empacar tabletas, cápsulas y similares.

El kit del invento puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit del invento típicamente comprende pautas para administración.

En una realización 35 de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende:
una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más co-agentes terapéuticamente activos.

En una modalidad 36 de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica de acuerdo con la modalidad 35, en el que el co-agente terapéuticamente activo se selecciona a partir de inmunosupresores, analgésicos, agente anti-cáncer, anti-inflamatorios, antagonistas de los receptores de quimioquinas, broncodilatadores, antagonistas de los receptores de leucotrienos, inhibidores de la formación de leucotrienos, inhibidores de monoacilglicerol quinasa, inhibidores de fosfolipasa A1, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de lisofosfolipasa D (lysoPLD), descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, y agonistas de β2.

Fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, por ejemplo corticosteroides. Esteroides adecuados incluyen budesonida, beclametasona (por ejemplo dipropionato), butixocort (por ejemplo, propionato), CHF5188, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona (por ejemplo, propionato o furoato), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, metil-prednisolona, mometasona (por ejemplo furoato), prednisolona, rofleponida, y triamcinolona (ej., acetónido). En ciertas modalidades preferidas los esteroides son corticosteroides de acción prolongada tales como budesonida, ciclesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona o furoato de mometasona.

Agonistas-β2 adecuados incluyen arformoterol (por ejemplo, tartrato), albuterol/salbutamol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero R, o sal del mismo, especialmente sulfato), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (por ejemplo mesilato), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (ej., racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero-R, o sal del mismo especialmente bromhidrato), flerbuterol, formoterol (por ejemplo, racemato o diastereómero individual tal como el R,R-diastereómero o sal del mismo especialmente fumarato o dihidrato de fumarato), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (ej., racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero-R, o sal del mismo, especialmente maleato, acetato o xinafoato), metaproterenol, milveterol (por ejemplo, clorhidrato), naminterol, olodaterol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el R-enantiómero, o sal del mismo, especialmente clorhidrato), pirbuterol (por ejemplo, acetato), procaterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero R, o sal del mismo, especialmente xinafoato), terbutalina (por ejemplo sulfato) y vilanterol (o una sal del mismo especialmente trifenatato). En ciertas modalidades preferidas, el β_2-agonista es un β_2-agonista de ultra acción prolongada, tales como indacaterol, o

potencialmente carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 o vilanterol. En una modalidad preferida uno de los segundos ingredientes activos es indacaterol (es decir, (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino) -1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona) o una sal del mismo. Este es un agonista de los β_2-adrenoreceptores que tiene una duración de acción especialmente larga (es decir, más de 24 horas) y un corto comienzo de acción (es decir, unos 10 minutos). Este compuesto se prepara mediante los procedimientos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Es capaz de formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona es la sal de maleato. Otra sal preferida es acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Otra sal preferida es xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como aclidinio (ej., bromuro), BEA-2108 (ej., bromuro), BEA-2180 (ej., bromuro), CHF-5407, darifenacina (ej., bromuro), darotropio (ej., bromuro), glicopirrolato (ej., racemato o enantiómero individual, o sal de los mismos especialmente bromuro), dexpirronio (por ejemplo, bromuro), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ipratropio (ej., bromuro), LAS35201, LAS186368, otilonio (ej., bromuro), oxitropio (por ejemplo, bromuro), oxibutinina, PF-3715455, PF-3635659, pirenzepina, revatropato (ej., bromhidrato), solifenacina (por ejemplo, succinato), SVT-40776, TD-4208, terodilina, tiotropio (por ejemplo, bromuro), tolterodina (por ejemplo, tartrato) y trospio (por ejemplo, cloruro). En ciertas modalidades preferidas los antagonistas muscarínicos son antagonistas muscarínicos de acción prolongada como bromuro de darotropio, glicopirrolato o bromuro de tiotropio.

Fármacos anti-inflammatorios y broncodilatadores duales incluyen agonistas del adrenoceptor beta-2/antagonistas muscarínicos tales como GSK-961081 (por ejemplo succinato), y aquellos divulgados en USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina,

ebastina, epinastina, mizolastina y terenadina así como los descritos en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

Parte Experimental

Ejemplos

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma.

Condiciones generales:

Los espectros de masas se adquirieron en los sistemas de LC-MS, SFC-MS o GC-MS usando electrospray, métodos de ionización químicos y de impacto de electrones de una gama de instrumentos de las siguientes configuraciones: Agilent 1100 sistemas de HPLC con un Espectrómetro de Masas Agilent 6110 [M+H]+ se refiere al ión molecular protonado de las especies químicas.

Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros Bruker AVANCE 400MHz o 500MHz RMN utilizando ICON-RMN, bajo el control del programa TopSpin. Los espectros se midieron a 298K, a menos que se indique lo contrario, y se hace referencia con relación a la resonancia del disolvente.

Instrumentación:

Métodos de EM: Uso de Agilent 1100 HPLC con un sistemas de Espectrómetro de Masas Agilent 6110

2minLowpHv03:

Columna:	Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura:	50 °C
Fase móvil:	A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal:	1,0 ml / min
Gradiente:	0.0min 5% de B, 0.2-1.8min 5-98% de B, 1.8-2.1min 98% de B, 2.1-2.3min 98% de B

2minLowpHv01:

Columna:	Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura:	50 ℃

Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal: 1,0 ml / min
Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.55min 5-98% de B, 1.55-1.75min 98% de B, 1.75-1.8min 98-5% B

8minLowpHv01:
Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 100 mm
Temperatura: 50 ℃
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal: 0,7 ml / min
Gradiente: 0.0min 2% de B, 0.3-6.5min 2-98% de B, 6.5-7.5min 98% de B, 7.5-8.0min 5-98% de B

2minLowpH:
Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura: 50 ℃
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal: 1,0 ml / min
Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.3min 5-98% de B, 1.3-1.55min 98% de B, 1.55-1.6min 98-5% B

10minLowpH:
Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 100 mm
Temperatura: 50 °C
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal: 0,7 ml / min
Gradiente: 0.0min 2% de B, 0.5-8.0min 2-98% de B, 8.0-9.0min 98% de B, 9.0-9.1min 98-2% B

2minLowpHv02:
Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura: 50 °C
Fase móvil: A: Agua + 0,1% TFA B: acetonitrilo + 0,1% TFA

Caudal: 1,0 ml / min

Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.55min 5-98% de B, 1.55-1.75min 98% de B, 1.75-1.8min 98-5% B

2minHighpHv03:

Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm

Temperatura: 50℃

Fase móvil: A: agua + 0,1% Amoníaco SEGUNDO: El acetonitrilo + 0,1% de amoníaco

Caudal: 1,0 ml / min

Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.8min 5-98% de B, 1.8-2.1min 98% de B, 2.1-2.3min 98-5% B

8minLowpHv01:

Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 100 mm

Temperatura: 50 ℃

Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico

Caudal: 0,7 ml / min

Gradiente: 0.0min 2% de B, 0.3-6.5min 2-98% de B, 6.5-7.5min 98% de B, 7.5-8.0min 5-98% de B

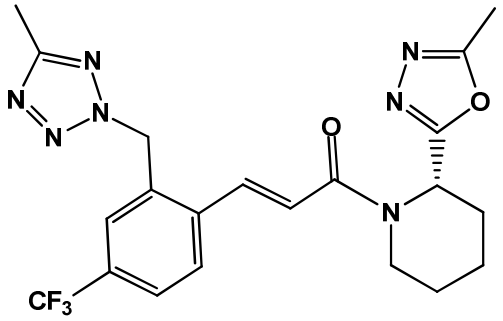
Abreviaturas:

BOC	carboxi butilo terciario
br	ancho
re	doblete
dd	doble doblete
DCM	diclorometano
DIPEA	dietilisopropilmina
DMA	N, N-dimetilformamida
DME	1,4-dimetoxietano
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión

LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOH	metanol
SRA	espectrometría de masas
mo mult	multiplete
mg	miligramo
min	minutos
ml	millilitro
mmol	milimoles
MTBE	metil terc-butil éter
m / z	relación masa a carga
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
rac	racémico
Rt	tiempo de retención
s	singulete
t	triplete
TBME	metil terc-butil éter
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Preparación de los ejemplos

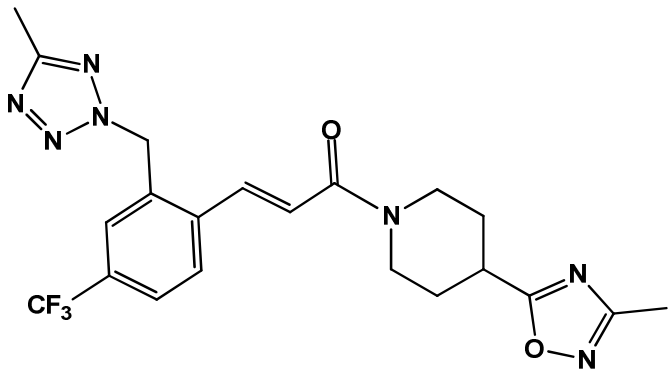
Ejemplo 1:
(S,E)-1-(2-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) y el (S)-2-metil-5-(piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario B) (59 mg, 0,352 mmol) se colocaron en un matraz con DMF

seco (2 ml). DIPEA (0,28 ml, 1,60 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,374 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,26 min; $[M+H]^+$ 462,4; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ8,10 (1H, m), 7,90-7,78 (3H, m), 7,36 (1H, d), 6,11 (2H, s), 5,99 (0,6H, m), 5,89 (0,4H, m), 4,46 (0,4H, m), 4,20 (0,6H, m), 3,11 (0,4H, m), 2,49 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,33-2,18 (1H , m), 1,83 (1H, m), 1,75-1,60 (2H, m), 1,60-1,30 (2,6H, m).

Ejemplo 2:
(E)-1-(4-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

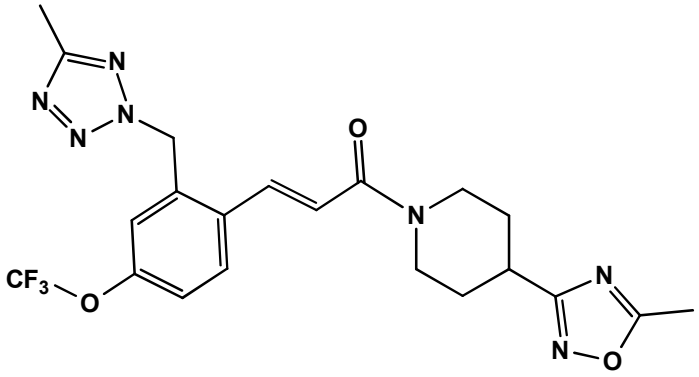


El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) y el 3-metil 5-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (58,9 mg, 0,352 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,28 ml, 1,60 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,374 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,27 min; $[M+H]^+$ 462,3; Método 2minLowpHv03

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,85-7,70 (2H, m), 7,29 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4,38 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,32 (2H, m), 2,98 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,09 (2H, m), 1,65 (2H , m).

Ejemplo 3:

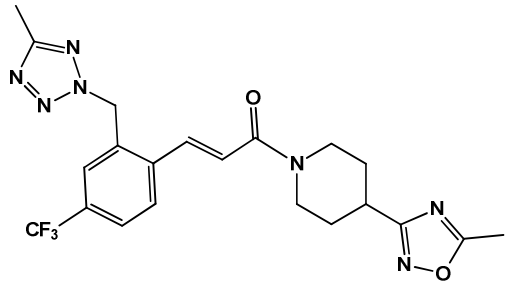
(E)-1-(4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometoxi) fenil) acrílico (Intermediario AC) (100 mg, 0,305 mmol) y el 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario E) (68,3 mg, 0,335 mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc seco (2 ml). DIPEA (0,266 mL, 1,52 mmol) se añadió a la suspensión seguido de la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc) (0,356 ml, 0,609 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,28 min; $[M+H]^+$ 478,4; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (1H, d), 7,71 (1H d,), 7,43 (2H, m), 7,20 (1H d,), 6,08 (2H, s), 4,40 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,30 (H, m), 3,10 (H, m), 2,91 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,99 (2H, m), 1,60 (2H, m),

Ejemplo 4:

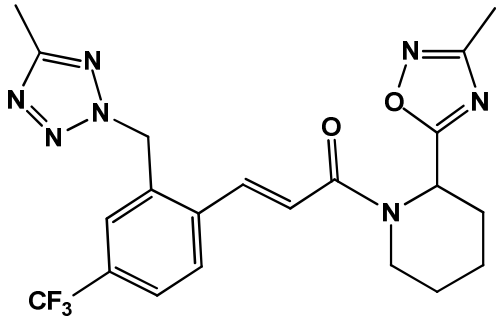
(E)-1-(4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) y el 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (72 mg, 0,352 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,28 ml, 1,60 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,374 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,21 min; $[M+H]^+$ 462,4; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,85-7,70 (2H, m), 7,29 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4,40 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,30 (H, m), 3,10 (H, m), 2,95 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,99 (2H , m), 1,60 (2H, m),

Ejemplo 5:

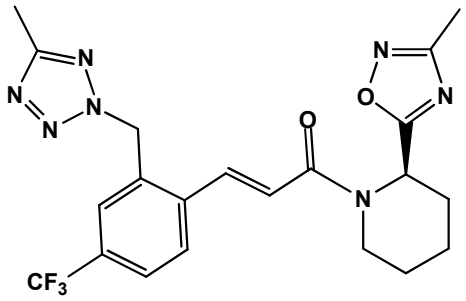
***rac*-(E)-1-(2-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona**



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (200 mg, 0,641 mmol) y el 3-metil 5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol clorhidrato(143 mg, 0,705 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (4 ml). DIPEA (0,559 mL, 3,20 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en

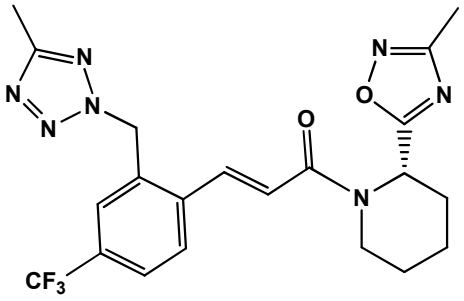
DMF) (0,748 ml, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título; LC-MS Rt = 1,36 min; $[M+H]^+$ 462,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 5a: (R,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona o Ejemplo 5b: (S,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona,



Isómero (R)

ó



Isómero (S)

el *(rac)*-(E)-1-(2-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona se separó por Cromatografía quiral SFC(CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% isopropanol en CO_2);

Ejemplo 5a: (R,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona o (S,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

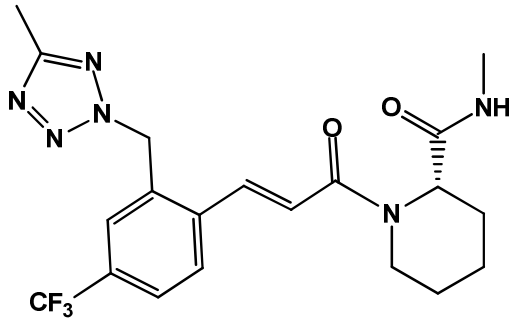
En primer pico eluido: SFC Rt = 3,66 min;
LC-MS Rt = 1,36 min; $[M+H]^+$ 462,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 5b: (R,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona o (S,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil) fenil) prop-2-en-1-ona

Segundo pico eluido: SFC Rt = 7,63 min;
LC-MS Rt = 1,34 min; $[M+H]^+$ 462,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 6:

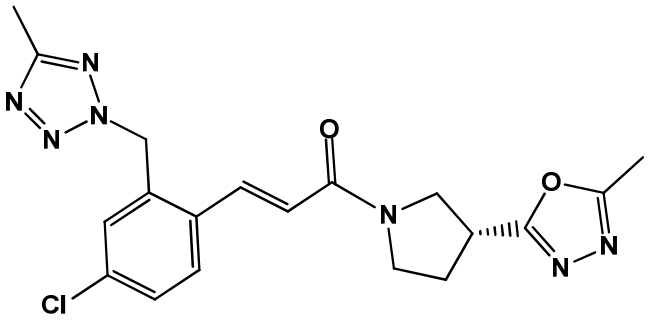
(S, E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-2-carboxamida



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) y la (S)-N-metil-piperidina-2-carboxamida (Intermediario AC) (50 mg, 0,352 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,28 ml, 1,60 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,374 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,15 min; $[M+H]^+$ no hubo un ion de masa presente; Método 2minLowpHv03
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (1H, m), 7,89-7,71 (4H, m), 7,30 (0,6H, d), 7,18 (0,4H, d), 6,10 (2H, m), 5,08 (0,6H, m), 4,87 (0,4H, m), 4,41 (0,4H, m), 4,11 (0,6H, m), 3,31 (0,4H, m), 3,22 (0,6H, m), 2,61 (3H, d), 2,41 (3H, s), 2.28 a 2.12 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,49 (1H, m), 1,32 (2H, m).

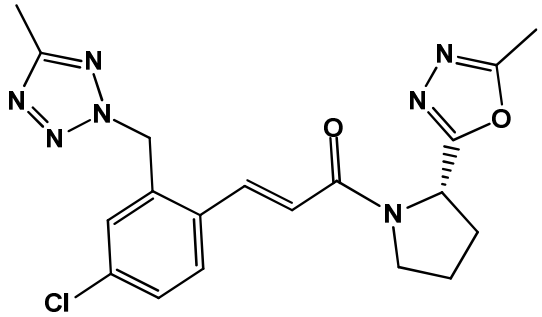
Ejemplo 7:

(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el (R)-2 metil-5-(pirrolidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (BA Intermedio) (60 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,05 min; $[M+H]^+$ 414,3; Método 2minLowpHv03

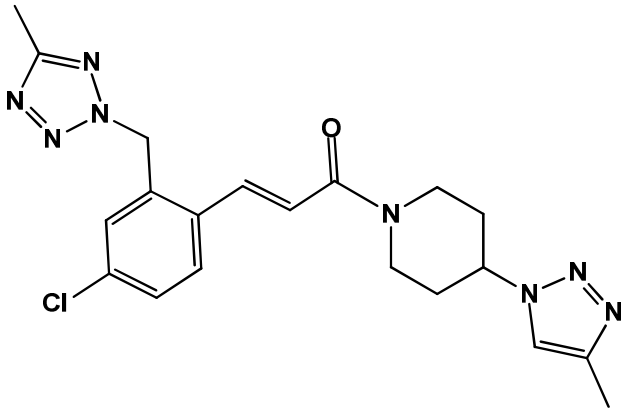
Ejemplo 8:
(S,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el (S)-2 metil-5-(pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BB) (60 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó

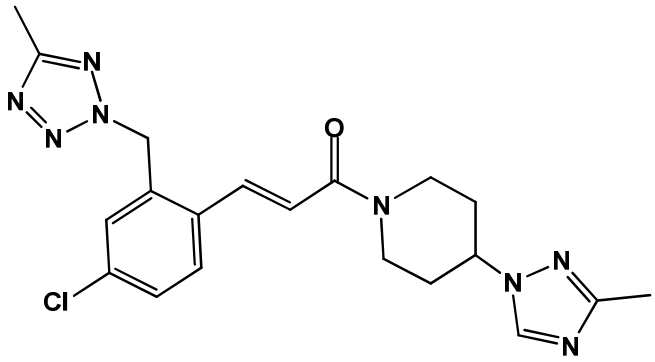
con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,09 min; $[M+H]^+$ 414,4; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 9:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



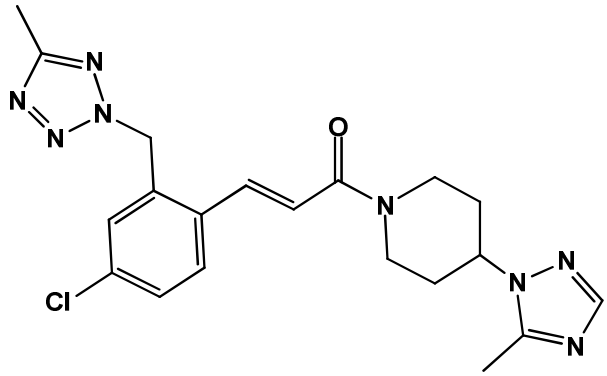
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y la 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina (Intermediario C) (66 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,09 min; $[M+H]^+$ 427,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 10:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (60 mg, 0,215 mmol) y la 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina (Intermediario CA) (66 mg, 0,237 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (1 ml). DIPEA (0,188 mL, 1,08 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,25 ml, 0,431 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,03 min; $[M+H]^+$ 427,6; Método 2minLowpHv03

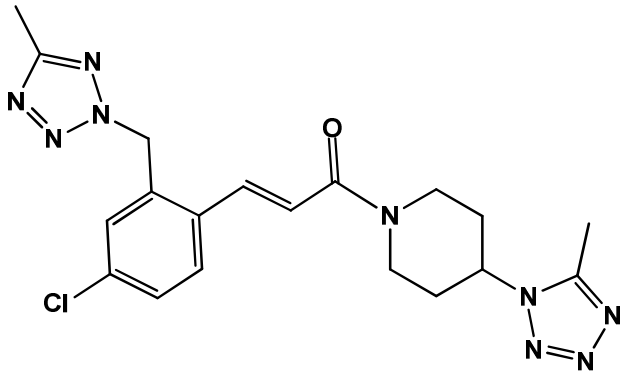
Ejemplo 11:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (80 mg, 0,287 mmol) y la 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina (Intermediario CB) (88 mg, 0,316 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (1 ml). DIPEA (0,25 ml, 1,43 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,335 ml,

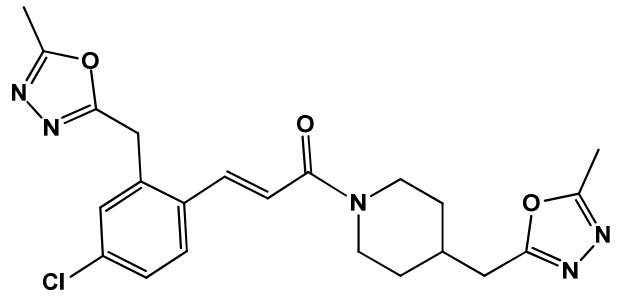
0,574 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,02 min; $[M+H]^+$ 427,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 12:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



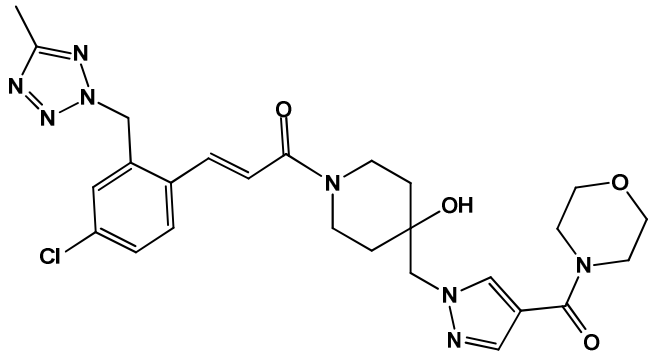
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (50 mg, 0,179 mmol) y la 4-(5--1H-tetrazol-1-il metil) piperidina (CC Intermedio) (33 mg, 0,197 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (1 ml). DIPEA (0,157 ml, 0,897 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,21 ml, 0,359 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,08 min; $[M+H]^+$ 428,6; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 13:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) fenil) acrílico (AD Intermedio) (113 mg, 0,406 mmol) y el 2 metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) (120 mg, 0,406 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,355 mL, 2,03 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,475 ml, 0,813 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,95 min; [M+H]+ 442,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 14:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



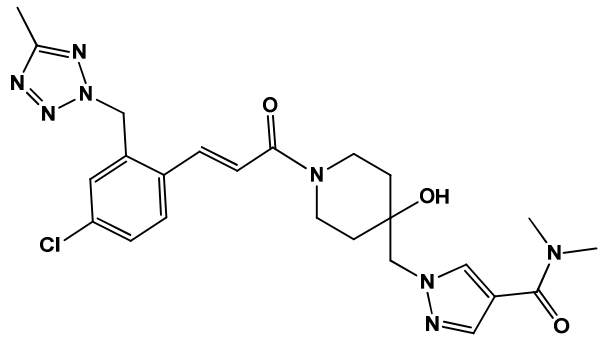
Paso 1: El (E)-etil 1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato, el ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (500 mg, 1,79 mmol) y el acetato de 1-((4-hidroxipiperidin-4-il) metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Intermediario D) (572 mg, 1,97 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (10 ml). DIPEA (1,57

ml, 8,97 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (2,10 ml, 3,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,06 min; [M+H]+ 514,7; Método 2minLowpHv03

Paso 2: El ácido(E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico, el (E)-etil 1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato (paso 1) (600 mg, 1,167 mmol) se colocó en un matraz con EtOH (5 ml). Se añadió NaOH 2 M (2,92 ml, 5,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El EtOH se eliminó a vacío y se acidificó con HCl 2M (4 ml). El sólido blanco resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,92 min; $[M+H]^+$ 486,5; Método 2minLowpHv03

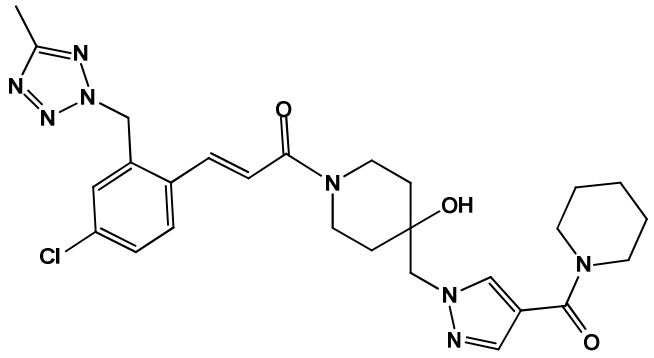
Paso 3: la (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, el ácido (E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (paso 2) (100 mg, 0,206 mmol) y la morfolina (53,8 mg, 0,617 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,216 ml, 1,235 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,240 ml, 0,412 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,92 min; [M+H]+ 555,7; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 15:
(E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



El ácido (E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 14, paso 2) (100 mg, 0,206 mmol) y el clorhidrato de dimetilamina (50,3 mg, 0,617 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,216 ml, 1,235 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,240 ml, 0,412 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,92 min; $[M+H]^+$ 513,4; Método 2minLowpHv03

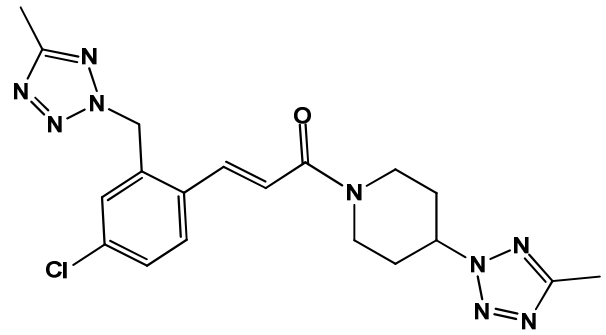
Ejemplo 16:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(piperidine-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 14, paso 2) (100 mg, 0,206 mmol) y la piperidina (52,6 mg, 0,617 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,216 ml, 1,235 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,240 ml, 0,412 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

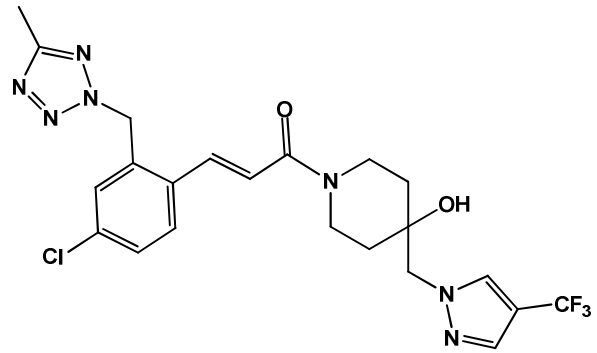
ambiente durante la noche y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,02 min; $[M+H]^+$ 553,6; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 17:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



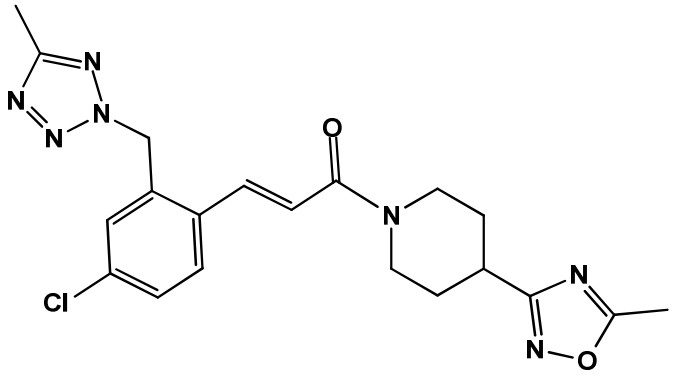
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y la 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina (Intermediario CD) (66 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,16 min; $[M+H]^+$ 428,4; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 18:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (150 mg, 0,538 mmol) y el 4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il) metil) piperidin-4-ol (Intermediario DA) (154 mg, 0,538 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (3 ml). DIPEA (0,47 ml, 2,69 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,63 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título; LC-MS Rt = 1,14 min; $[M+H]^+$ 510,6; Método 2minLowpHv03

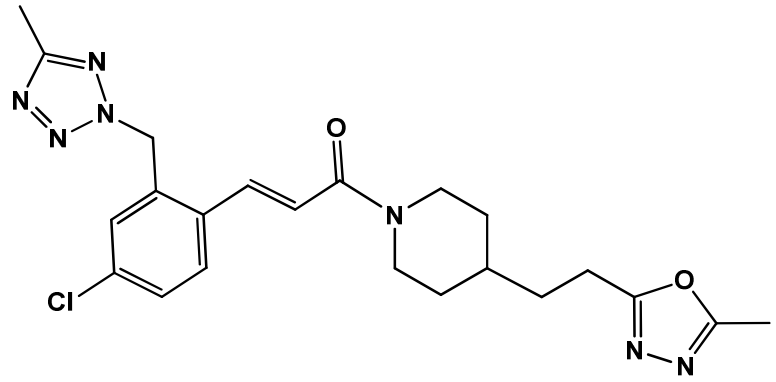
Ejemplo 19:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario E) (66 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml,

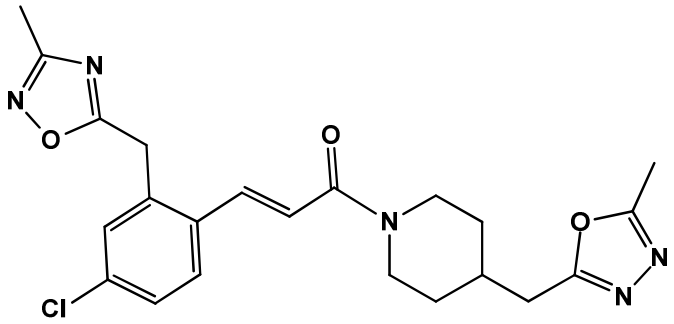
0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,18 min; $[M+H]^+$ 428,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 20:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



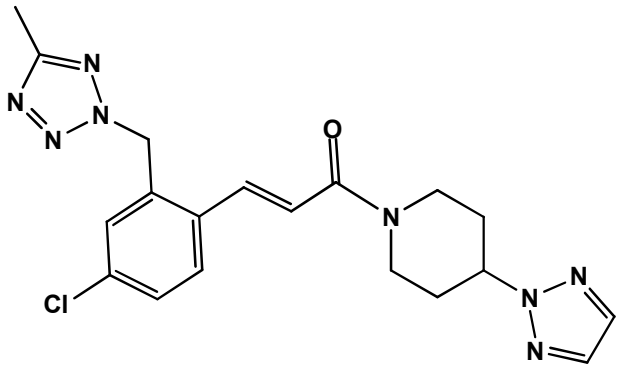
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el 2-metil-5-(2-(piperidin-4-il) etil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BE) (105 mg, 0,538 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,16 min; $[M+H]^+$ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 21:
(E)-3-(4-Cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AE) (100 mg, 0,359 mmol) y el 2 metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) (147 mg, 0,359 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,419 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,03 min; $[M+H]^+$ 442,3; Método 2minLowpHv03

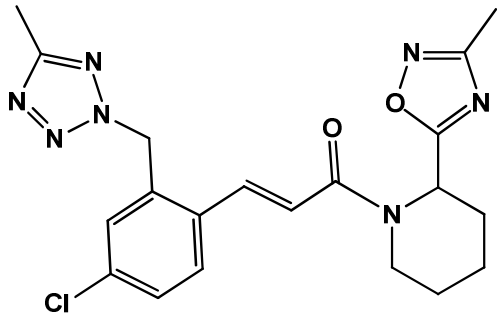
Ejemplo 22:
(E)-1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y la 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina (CE Intermedio) (65 mg, 0,431 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718

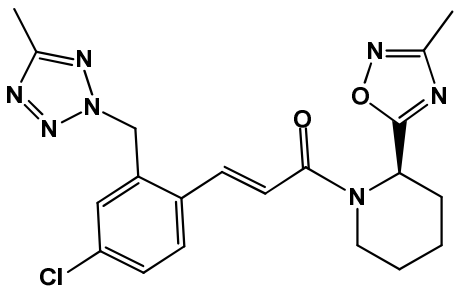
mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,23 min; $[M+H]^+$ 413,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 23:
(rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



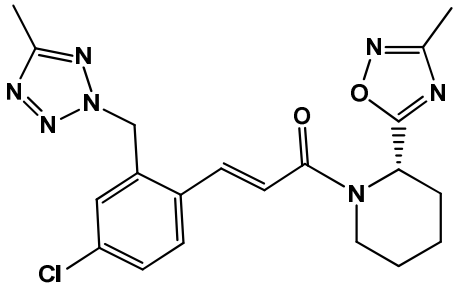
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (250 mg, 0,897 mmol) y el 3-metil-5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (165 mg, 0,987 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (5 ml). DIPEA (0,783 mL, 4,49 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (1,05 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,28 min; $[M+H]^+$ 428,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 23a: (R)-o (S)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y Ejemplo 23b: (R)-o (S)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Isómero (R)

ó



Isómero (S)

(rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 23) se separó por cromatografía quiral SFC (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5 um, 50% de metanol en CO_2);

Ejemplo 23a: (R)-o (S)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

<u>En primer pico eluido:</u>

SFC Rt = 4,94 min;

LC-MS Rt = 1,28 min; [M+H]+ 428,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 23b: (R)-o (S)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

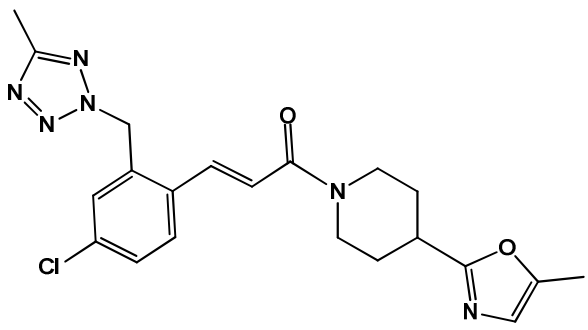
<u>Segundo pico eluido:</u>

SFC Rt = 6,67 min;

LC-MS Rt = 1,28 min; [M+H]+ 428,3; Método 2minLowpHv03

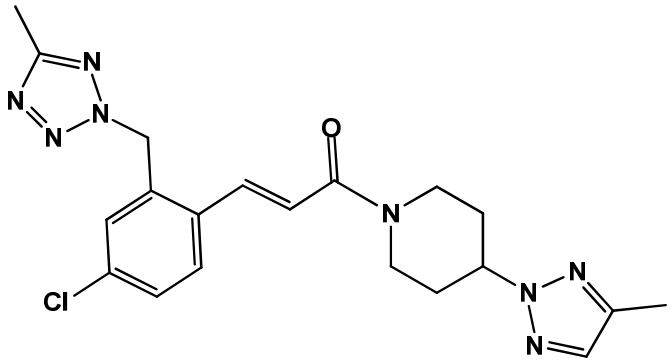
Ejemplo 24:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metiloxazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (150 mg, 0,538 mmol) y el 5-metil-2-(piperidin-4-il) oxazol (Intermediario IC) (131 mg, 0,646 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (3 ml). DIPEA (0,47 ml, 2,69 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,63 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,10 min; $[M+H]^+$ 427,2; Método 2minLowpHv03

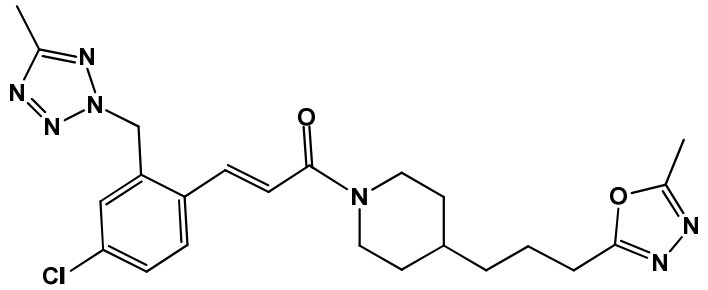
Ejemplo 25:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y la 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina (Intermediario CJ) (66 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (2 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,23 min; [M+H]+ 427,4; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 26:

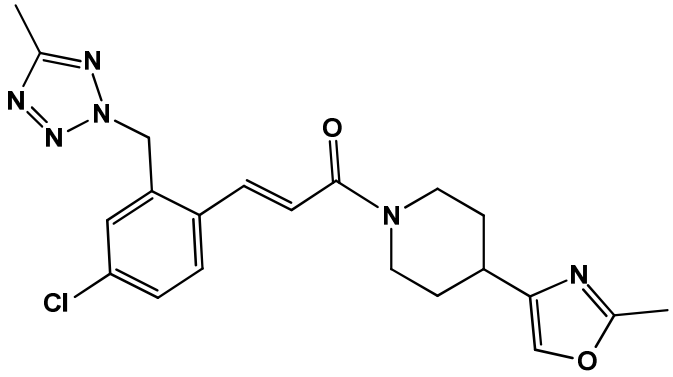
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el 2-metil-5-(3-(piperidin-4-il) propil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BF) (113 mg, 0,538 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,25 min; [M+H]+ 470,6; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 27:

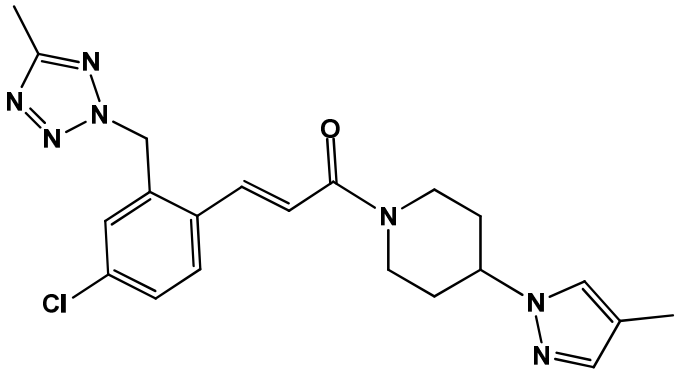
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-metiloxazol-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el 2-metil-4-(piperidin-4-il) oxazol (Intermediario F) (98 mg,

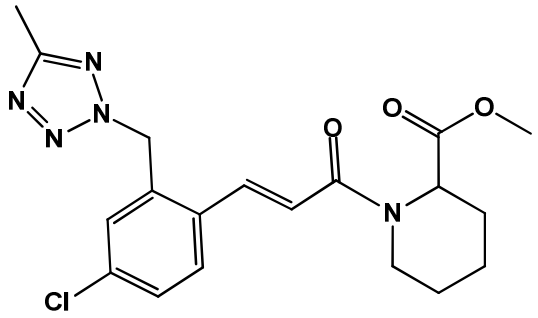
0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol) .La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,19 min; $[M+H]^+$ 427,4; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 28:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



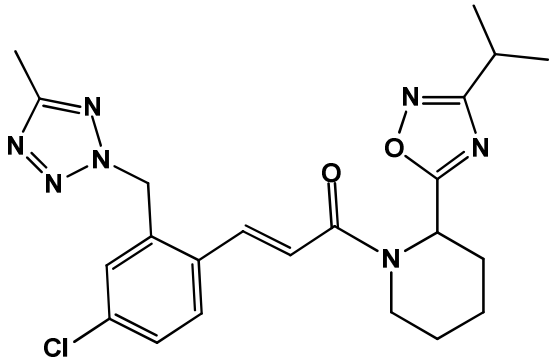
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (150 mg, 0,538 mmol) y la 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il) piperidina (Intermediario CH) (119 mg, 0,592 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (3 ml). DIPEA (0,47 ml, 2,69 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,63 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,09 min; $[M+H]^+$ 426,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 29
(E)-metil-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-2-carboxilato de metilo



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (500 mg, 1,79 mmol) y el metil-2-piperidina carboxilato de metilo (283 mg, 1,97 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (5 ml). DIPEA (1,57 ml, 8,97 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (2,09 ml, 3,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,27 min; $[M+H]^+$ 404,5; Método 2minLowpHv03

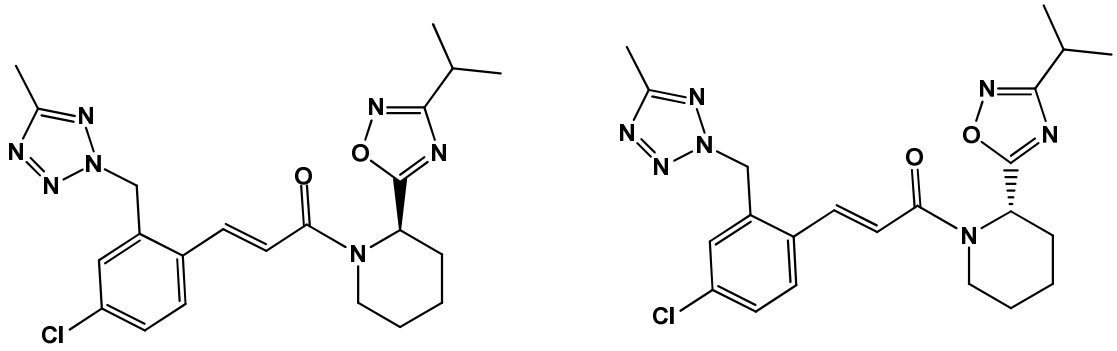
Ejemplo 30:
(rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (250 mg, 0,897 mmol) y el 3-isopropil-5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (193 mg, 0,987 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (5 ml). DIPEA (0,783 mL, 4,49 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (1,05 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se

repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,44 min; $[M+H]^+$ 456,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 30a: (R o S, E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, Ejemplo 30b: (R o S, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Isómero (R) ó Isómero (S)

El (rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona se separó mediante Cromatografía quiral SFC(CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5 um, 50% de metanol en CO_2);

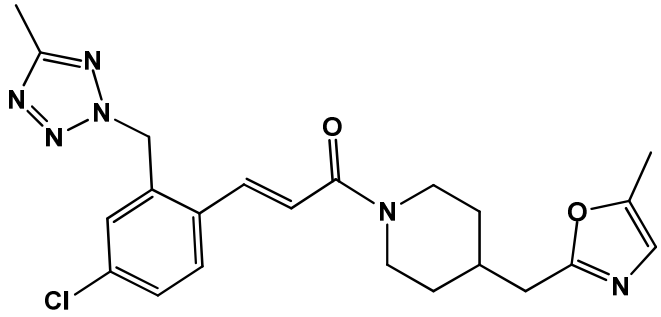
Ejemplo 30a: (R o S, E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
<u>En primer pico eluido:</u>
SFC Rt = 4,30 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% de metanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,44 min; [M+H]+ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 30b: (R o S, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
<u>Segundo pico eluido:</u>
SFC Rt = 5,35 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% de metanol en CO2)

LC-MS Rt = 1,43 min; [M+H]+ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 31:

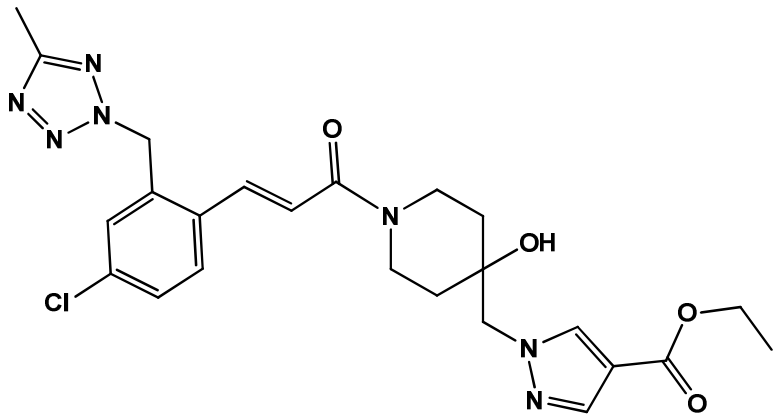
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metiloxazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (200 mg, 0,718 mmol) y el 5-metil-2-(piperidin-4-ilmetil) oxazol (Intermediario CG) (211 mg, 0,718 mmol) se colocaron en un matraz con THF (5 ml). DIPEA (0,627 mL, 3,59 mmol) seguido por HATU (327 mg, 0,861 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50oC durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,12 min; $[M+H]^+$ 441,5; Método 2minLowpHv03

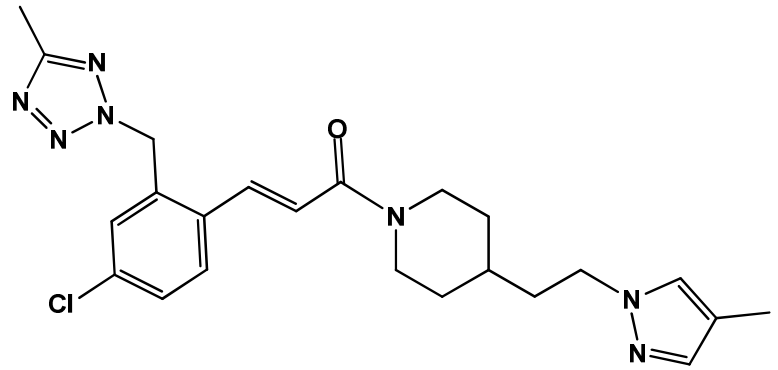
Ejemplo 32:

(E)-etil 1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 14, paso 1;
LC-MS Rt = 1,06 min; [M+H]+ 514,7; Método 2minLowpHv03

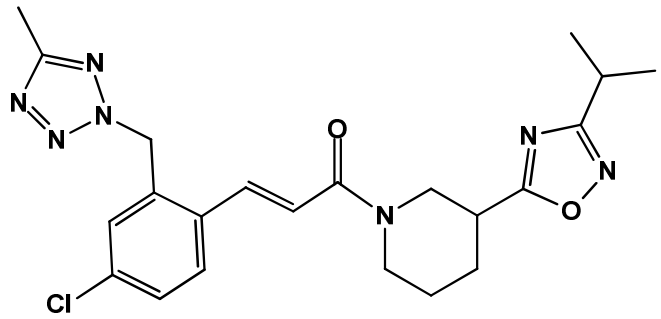
Ejemplo 33:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (133 mg, 0,479 mmol) y la 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina (Intermediario CF) (110 mg, 0,479 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,42 ml, 2,39 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,63 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,29 min; $[M+H]^+$ 454,3; Método 2minLowpHv03

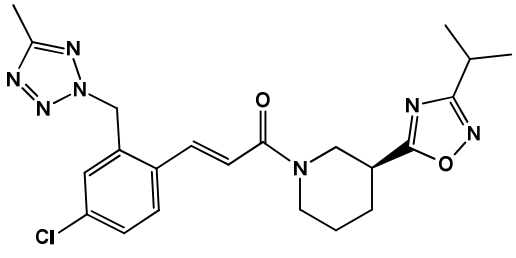
Ejemplo 34:

(rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

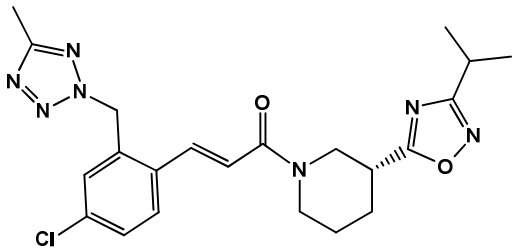


El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (250 mg, 0,897 mmol) y el 3-isopropil-5-(piperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol (193 mg, 0,987 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (5 ml). DIPEA (0,783 mL, 4,49 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (1,05 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,35 min; $[M+H]_+$ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 34a: (R o S, E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, Ejemplo 34b: (R o S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Isómero (R)



Isómero (S)

El (rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona se separó por Cromatografía quiral SFC(CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO_2);

Ejemplo 34a: (R o S, E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

En primer pico eluido:

SFC Rt = 7,46 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO2)

LC-MS Rt = 1,35 min; [M+H]+ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 34b: (R o S, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

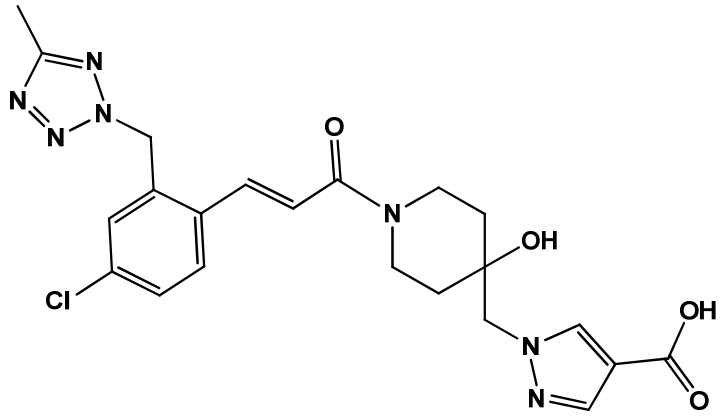
Segundo pico eluido:

SFC Rt = 9,08 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO2)

LC-MS Rt = 1,43 min; [M+H]+ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 35:

Ácido (E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

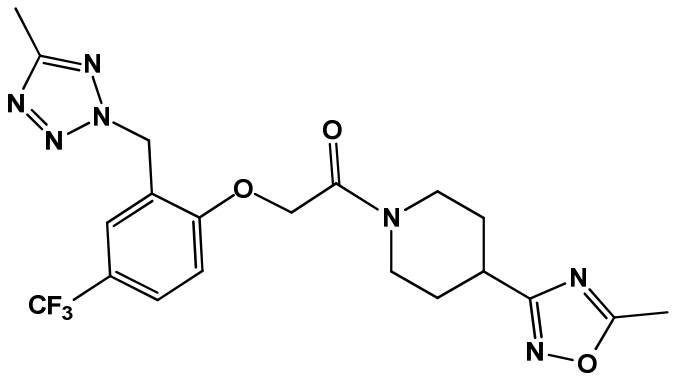


La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 14, paso 2;

LC-MS Rt = 0,92 min; [M+H]+ 486,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 36:

1-(4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona



Paso 1: ácido-2-hidroxi-5-(trifluorometil) benzoico

El ácido 2-metoxi-5-(trifluorometil) benzoico (5,00 g, 22,71 mmol) se colocó en un matraz con yodociclohexano (29,4 ml, 227 mmol) y DMF (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 10,70 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,80 (1H, d de d), 7,15 (1H, d).

Paso 2: 2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenol

El ácido 2-hidroxi-5-(trifluorometil) benzoico (6,50 g, 31,5 mmol) se colocó en un matraz con THF (50 ml) y se enfrió en hielo. Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (47,3 ml, 47,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 1 M (50 ml) y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,80 (1H, s), 7,50 (1H, d de d), 7,32 (1H, d), 7,00 (1H, d), 4,98 (2H, s), 2,23 (1H, br s).

Paso 3: acetato de terc-butilo 2-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenoxi)

El 2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenol (4,70 g, 24,46 mmol) se colocó en un matraz con MeCN seco (100 ml). Se añadió terc-butil-2 bromoacetato (5,25 g, 26,9 mmol) seguido de carbonato de potasio (16,9 g, 122 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El K_2CO_3 se separó por filtración, se lavó con MeCN y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (1H, d), 7,58 (1H, d de d), 7,01 (1H, d), 5,30 (1H, t), 4,81 (2H, s), 4,60 (2H, d), 1,41 (9H, s).

Paso 4: acetato de terc-butilo 2-(2-(bromometil)-4-(trifluorometil) fenoxi)

El acetato de terc-butil 2-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenoxi) de etilo (1,00 g, 3,27 mmol) se colocó en un matraz con MeCN seco (25 ml). Trifenilfosfina (1,28 g, 4,90 mmol) se añadió seguido por hexabromoacetone (0,868 g, 1,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 ℃ durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y la purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-40% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (1H, d), 7,69 (1H, d de d), 7,11 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,72 (2H, s), 1,43 (9H, s).

Paso 5: acetato de terc-butilo 2-(2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi)

El acetato de terc-butilo 2-(2-(bromometil)-4-(trifluorometil) fenoxi) de etilo (1,20 g, 3,25 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (10 ml). Se añadió 5-metil-2H-tetrazol (0,41 g, 4,88 mmol) seguido de carbonato de potasio (0,90 g, 6,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título y un subproducto terc-butil 2-(2-((5-metil-1H-tetrazol-1-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi) acetato de etilo;

LC-MS Rt = 1,42 min; [M+H]+ 373,6; Método 2minLowpHv03

Paso 6: el ácido 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi) acético y el acetato de terc-butilo 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi)-etilo (260 mg, 0,70 mmol) se colocaron en un matraz con DCM seco (2 ml). Se añadió TFA (0,54 mL, 6,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y agua (5 0mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título;

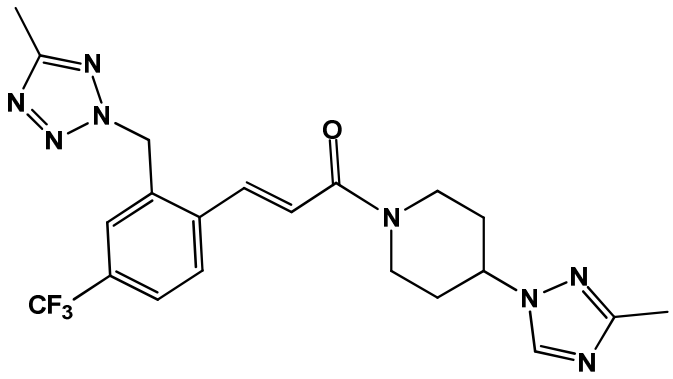
LC-MS Rt = 1,10 min; $[M+H]^+$ 317,2; Método 2minLowpHv03

Paso 7: 1-(4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona

El ácido 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi) acético (50 mg, 0,158 mmol) y el 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario E) (35.4mg, 0.174mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc seco (1 ml). DIPEA (0,138 mL, 0,79 mmol) se añadió a la suspensión seguido de la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc)

(0,185 ml, 0,316 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,21 min; [M+H]+ 466,3; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,75 (1H, d), 7,70 (1H d,), 7,19 (1H d,), 5,91 (2H, s), 5,07 (2H, m), 4,21 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,42 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,50 (1H, m).

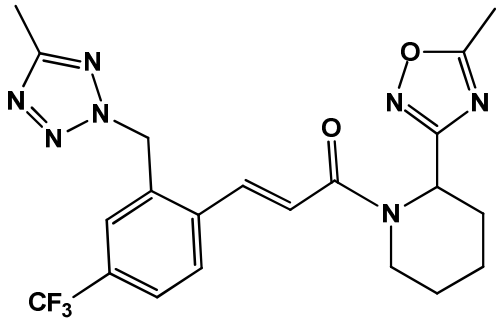
Ejemplo 37:
(E)-1-(4-(3-Metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (180 mg, 0,576 mmol) y la 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina (Intermediario CA) (101 mg, 0,605 mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc seco (4 ml). DIPEA (0,503 mL, 2,88 mmol) se añadió a la suspensión seguido de la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc) (0,673 ml, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,10 min; $[M+H]^+$ 461,0; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,90-7,73 (3H, m), 7,31 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4,51 (2H, m), 4,30 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,09 (2H, m), 1,70 (2H, m).

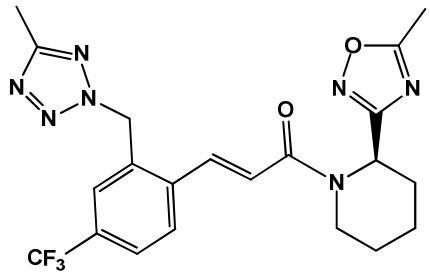
Ejemplo 38:

(rac)-(E)-1-(2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

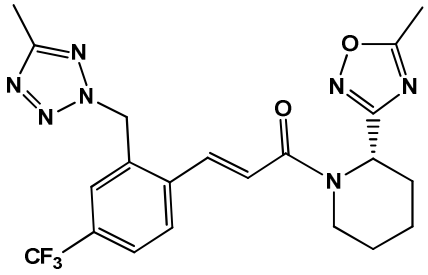


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 36, paso 7 a partir de ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) y clorhidrato de 5-metil-3-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

Ejemplo 38a: (R o S, E)-1-(2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona y el Ejemplo 38b: (R o S, E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Isómero (R)



Isómero (S)

El (rac)-(E)-1-(2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona se separó por Cromatografía quiral SFC (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO_2);

Ejemplo 38a: (R o S, E)-1-(2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

<u>En primer pico eluido:</u>

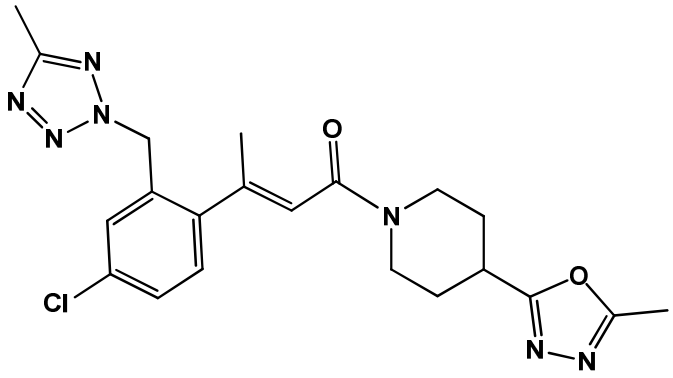
SFC Rt = 3,61 min;
LC-MS Rt = 1,34 min; [M+H]+ 462,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 38b: (R o S, E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

Segundo pico eluido:
SFC Rt = 6,34 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,32 min; [M+H]+ 462,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 39:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona



Paso 1: el ácido 4-cloro-N-metoxi-N-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzamida-4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzoico (Intermediario AG, paso 4) (1,50 g, 5,94 mmol) se colocó en un matraz con THF (30 ml). HATU (2,48 g, 6,53 mmol) y el clorhidrato de N, O-dimetilhidroxilamina (0,724 g, 7,42 mmol) se añadieron a continuación seguido de la lenta adición de trietilamina (5,18 ml, 29,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 marido. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaOH 1M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,04 min; [M+H]+ 296,1; Método 2minLowpHv03
Paso 2: la 1-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) etanona 4-Cloro-N-metoxi-N-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzamida se colocó (1,70 g, 5,75 mmol) en un matraz con THF (25 ml) y se enfriado a-78 °C. Después, se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en éter) (3,83 ml, 11,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a-

78 °C durante 30 minutos y luego se dejó volver a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se repartió entre éter (200 ml) y HCl 1 M (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

Paso 3: (E)-etil-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) but-2-enoato de metilo, NaH (60% en aceite) (299 mg, 7,48 mmol) se suspendió en THF seco (15 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió fosfonoacetato de trietilo (1,80 ml, 8,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una solución de 1-(4-cloro-2-((2H-5-metil-tetrazol-2-il) metil) fenil) se añadió etanona (750 mg, 2,99 mmol) en THF (5 ml) lentamente y la reacción mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-10% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1,40 min; [M+H]+ 321,5; Método 2minLowpHv03

Paso 4: el ácido (E)-3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) but-2-enoico enoato de (E)-etil 3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) but-2-metilo (250 mg, 0,78 mmol) se colocó en un matraz con EtOH (4 ml). Se añadió NaOH 2 M (1,95 ml, 3,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El EtOH se eliminó a vacío, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M (3 ml) y se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1,14 min; [M+H]+ 293,5; Método 2minLowpHv03

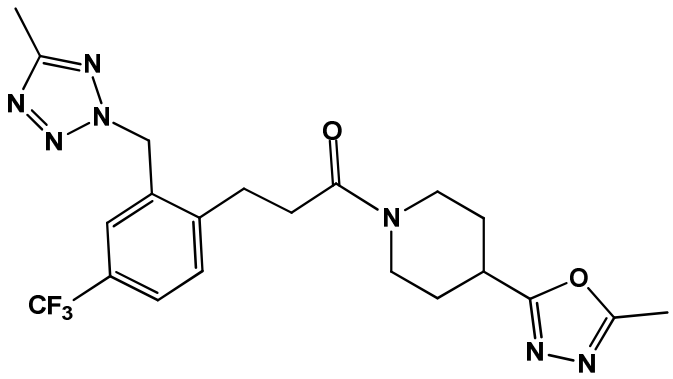
Paso 5: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 36, paso 7 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) but-2-enóico y 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG);

LC-MS Rt = 1,13 min; [M+H]+ 444,1; Método 2minLowpHv03

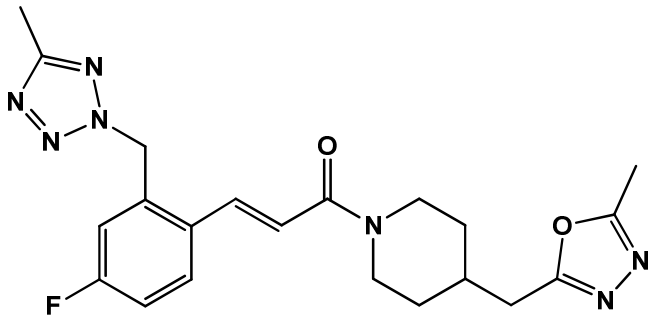
Ejemplo 40:

1-(4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 36, paso 7 a partir del ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) propanoico (Intermediario AF) y 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG); LC-MS Rt = 1,16 min; [M+H]+ 464,6; Método 2minLowpHv03

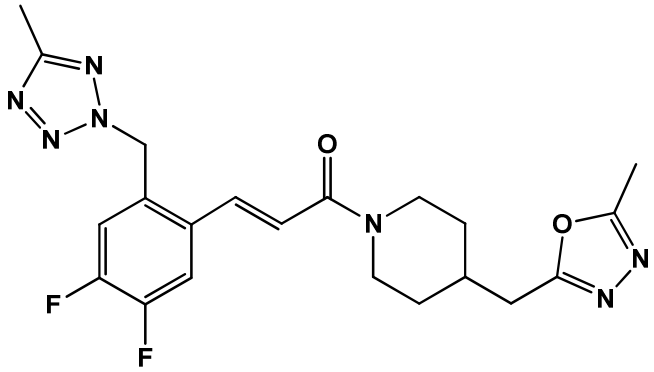
Ejemplo 41:
(E)-3-(4-Fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,
El 2-(2-Bromo-5-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 1-bromo-2-(bromometil)-4-fluorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.
Paso 2: (E)-3-(4-Fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
El 2-(2-Bromo-5-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol (104 mg, 0.383mmol), el diacetato de paladio (7.16mg, 0.032mmol) y la tri-o-tolilfosfina (9.70mg, 0.032mmol) se colocaron en un matraz. 1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario G) (75 mg, 0.319mmol), disueltos en seco, desgasificado DMF (2 ml), se

añadió seguido de trietilamina (0.133mL, 0.956mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,95 min; [M+H]+ 426,3; Método 2minLowpHv03

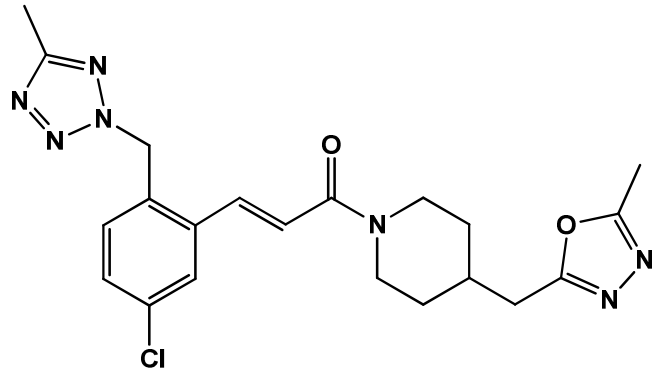
Ejemplo 42:
(E)-3-(4,5-Difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-difluorobenceno
El 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-difluorobenceno se preparó por un método similar al Intermediario AC, paso 1 a partir de 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-difluorobenceno. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el producto secundario succinimida, el disolvente se eliminó a vacío y el producto se usó en bruto en la siguiente etapa.
Paso 2: 2-(2-Bromo-4,5-difluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,
El 2-(2-Bromo-4,5-difluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 1-bromo-2-(bromometil)-4-fluorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.
Paso 3: (E)-3-(4,5-Difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-4 , 5-difluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol;
LC-MS Rt = 0,98 min; [M+H]+ 444,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 43:

(E)-3-(5-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-Bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AC, paso 1 a partir de 2-bromo-4-cloro-1-metilbenceno.

Paso 2: 2-(2-Bromo-4-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,

2-(2-Bromo-4-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

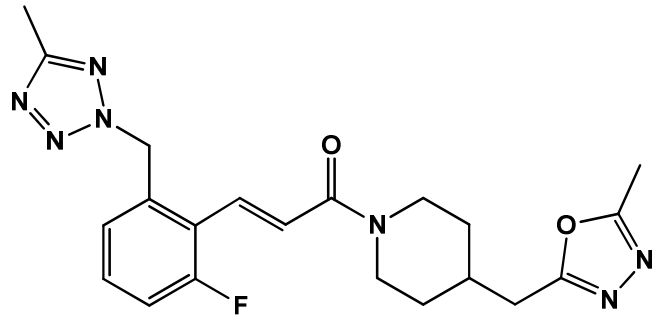
Paso 3: (E)-3-(5-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-4-clorobenzil)-5-metil-2H-tetrazol;

LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 442,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 44:

(E)-3-(2-Fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-Bromo-1-(bromometil)-3-fluorobenceno

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AC, paso 1 a partir de 2-bromo-1-fluoro-3-metilbenceno.

Paso 2: 2-(2-bromo-3-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,

2-(2-bromo-3-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 2-bromo-1-(bromometil)-3-fluorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

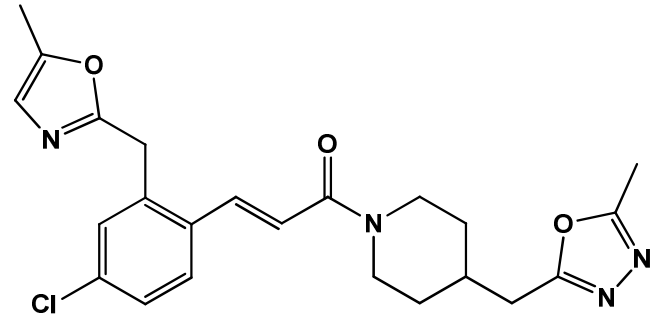
Paso 3: (E)-3-(2-Fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-3-fluorobenzil)-5-metil-2H-tetrazol;

LC-MS Rt = 0,94 min; [M+H]+ 426,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 45:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorofenil)-N-(prop-2-in-1-il) acetamida

A una solución agitada de DIPEA se añadió 2-(2-bromo-5-clorofenil) acético (23 g, 92 mmol) en acetato de etilo (160 ml) bajo nitrógeno (40,3 ml, 230 mmol). La solución se enfrió a 5 °C (baño de hielo) y la prop-2-in-1-amina se añadió (7,09 ml, 111 mmol). A esta suspensión agitada se añadió gota a gota T3P® (50% en EtOAc) (81 mL, 138 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó por adición de agua, dando como resultado una gruesa fuera precipitado blanco. Este se separó por filtración al vacío, lavando con agua, seguido de solución sat. $NaHCO_3$. El precipitado se suspendió en éter dietílico (300 ml), se separó por filtración al vacío, se lavó con iso-hexano y luego se secó en un horno de vacío a 40 oC produciendo el compuesto del título.

Paso 2: 2-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metiloxazol

2-(2-Bromo-5-clorofenil)-N-(prop-2-in-1-il) acetamida (22 g, 77 mmol) se disolvió en dioxano (256 ml). Se añadió ácido tríflico (6,82 ml, 77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se neutralizó con NaOH 2M. 50% del dioxano se eliminó a vacío y la emulsión acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 10% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

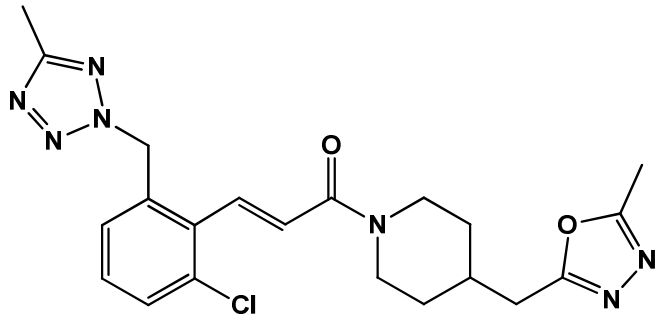
Paso 3: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-5-clorobenzil)-5-metiloxazol;

LC-MS Rt = 1,18 min; $[M+H]^+$ 441,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 46:

(E)-3-(2-Cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-Bromo-1-(bromometil)-3-clorobenceno

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AC, paso 1 a partir de 2-bromo-1-cloro-3-metilbenceno.

Paso 2: 2-(2-Bromo-3-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,

El 2-(2-Bromo-3-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 2-bromo-1-(bromometil)-3-clorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

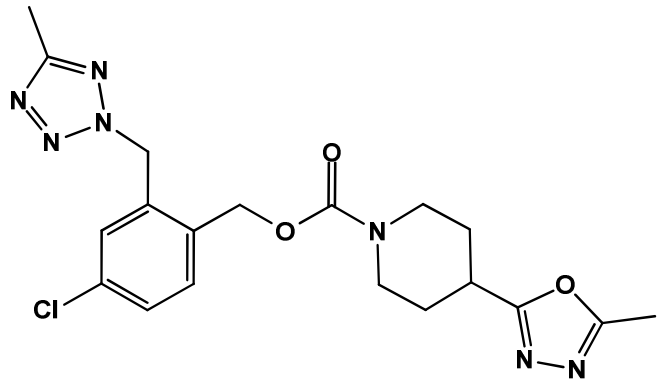
Paso 3: (E)-3-(2-Cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-3-clorobenzil)-5-metil-2H-tetrazol;

LC-MS Rt = 0,98 min; [M+H]+ 442,3 Método 2minLowpHv03

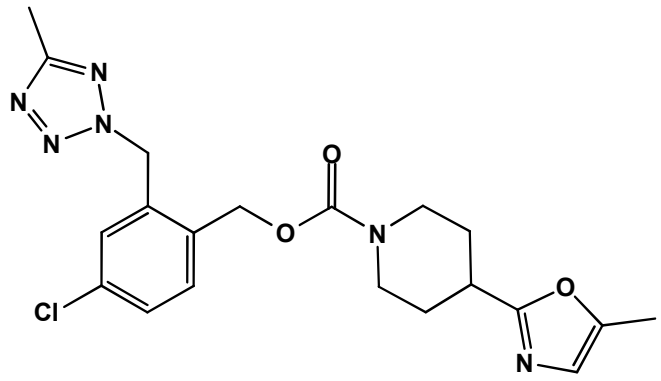
Ejemplo 47:

4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato



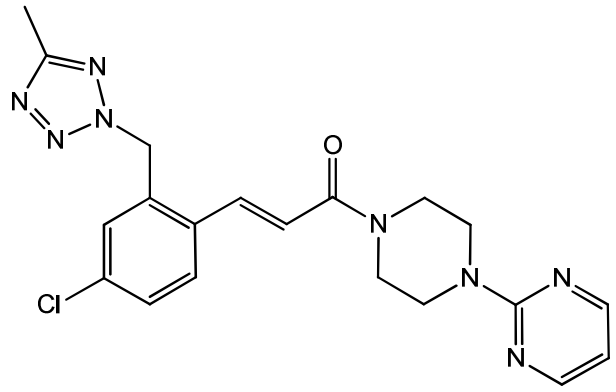
Se añadió 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (77 mg, 0,463 mmol) a una solución de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil-1H-imidazol 1-carboxilato (Intermediario AG) (140 mg, 0,421 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió DIPEA (0,147 ml, 0,841 mmol) y la RM se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,15 min; [M+H]+ 432,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 48:
4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 4-(5-metiloxazol-2-il) piperidina-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 47 a partir de 5-metil-2-(piperidin-4-il) oxazol (Intermediario IC) y 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil-1H-imidazol-1 carboxilato (Intermediario AG);
LC-MS Rt = 1,29 min; [M+H]+ 431,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.1:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

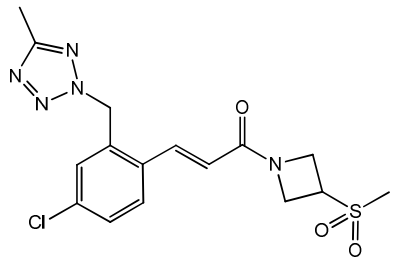


El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (27,9 mg, 0,100 mmol) se disolvió en DMF (1 ml). Esta solución se añadió a HATU (46 mg, 0,120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (1 ml) en DMF (1 ml) se añadió a un vial que contiene 2-(piperazin-1-il) pirimidina (16,4 mg, 0,100 mmol). El ácido activado se añadió al vial que contiene la amina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La muestra bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,23 min; [M+H]+ 425,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplos 49.2 a 49.20 y los Ejemplos 49.22 a 49.30 se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 49.1 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y la amina comercialmente disponible.

Ejemplo 49.2:

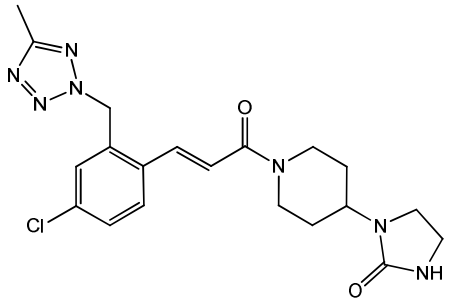
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,21 min; [M+H]+ 396,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.3:

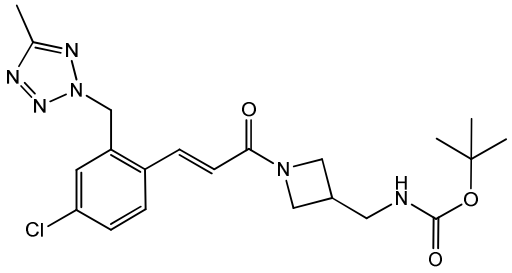
(E)-1-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona



LC-MS Rt = 1,22 min; [M+H]+ 430,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.4:

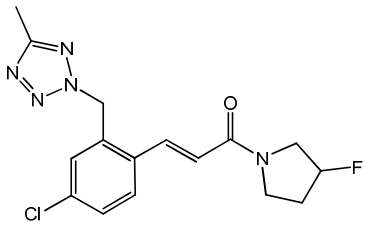
(E) terc-butilo ((1-(3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) acriloil) azetidin-3-il) metil) carbamato de



LC-MS Rt = 1,12 min; [M+H]+ 391,4 (pérdida de grupo t-butilo en MS); Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.5:

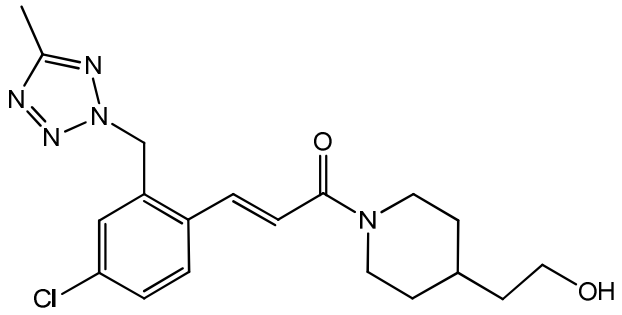
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,01 min; [M+H]+ 350,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.6:

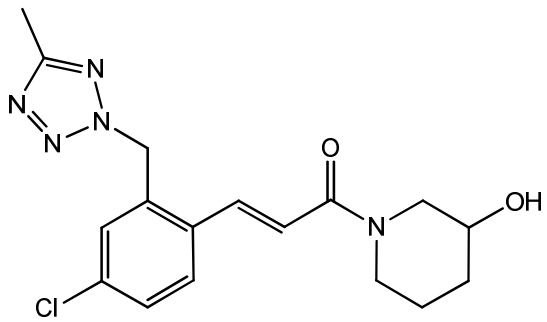
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,20 min; [M+H]+ 390,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.7:

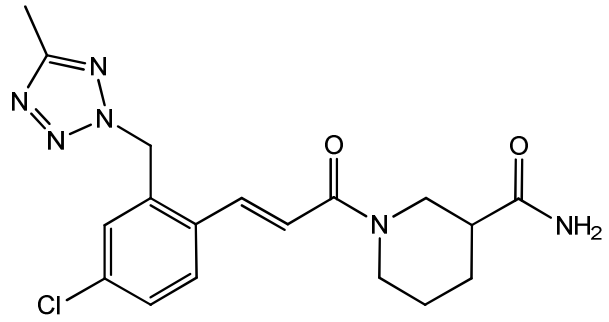
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,17 min; [M+H]+ 362,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.8:

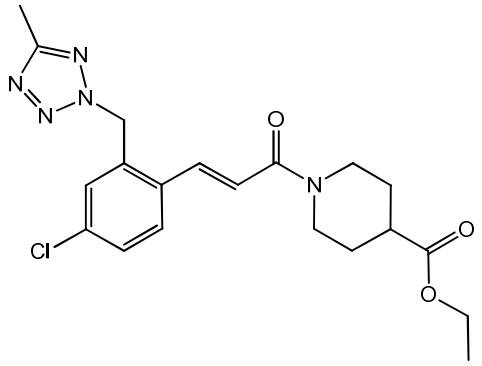
(E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-3-carboxamida



LC-MS Rt = 1,14 min; [M+H]+ 389,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.9:

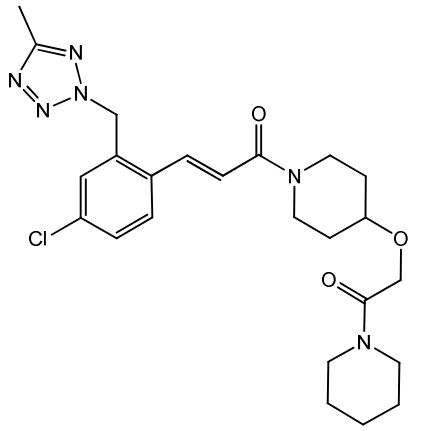
(E) etil 1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato



LC-MS Rt = 1,31 min; [M+H]+ 418,2; Método 2minLowpHv03

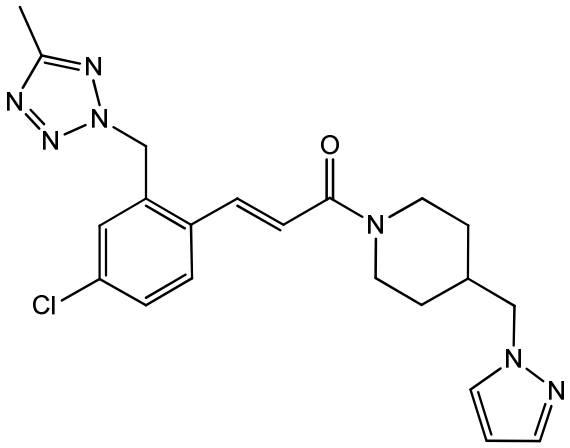
Ejemplo 49.10:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



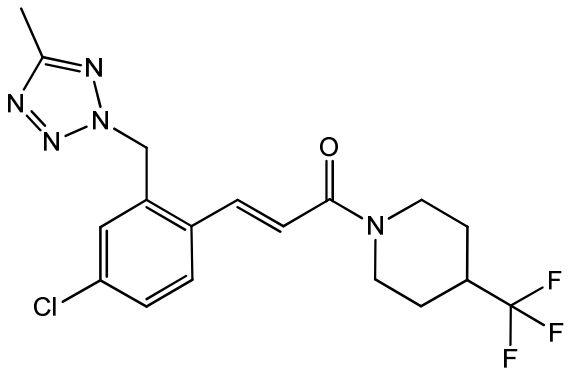
LC-MS Rt = 1,09 min; [M+H]+ 487,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.11:
(E)-1-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,06 min; [M+H]+ 426,2; Método 2minLowpHv03

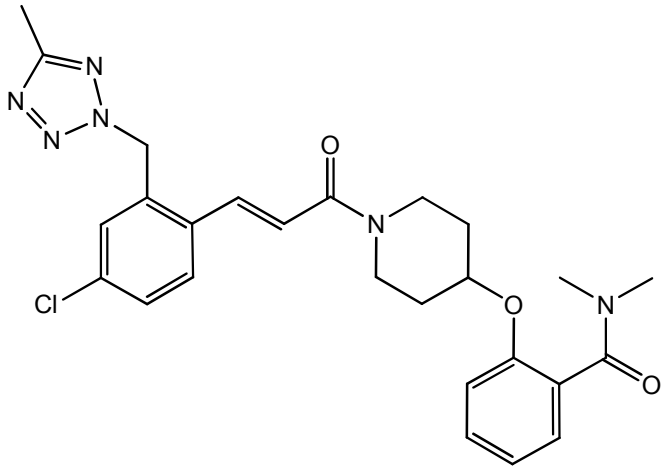
Ejemplo 49.12:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,19 min; [M+H]+ 414,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.13:

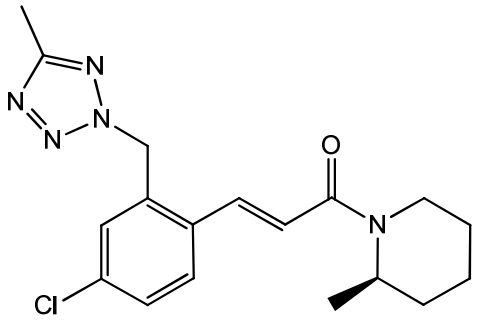
(E)-2-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)oxi)-N,N-dimetilbenzamida



LC-MS Rt = 1,11 min; [M+H]+ 509,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.14:

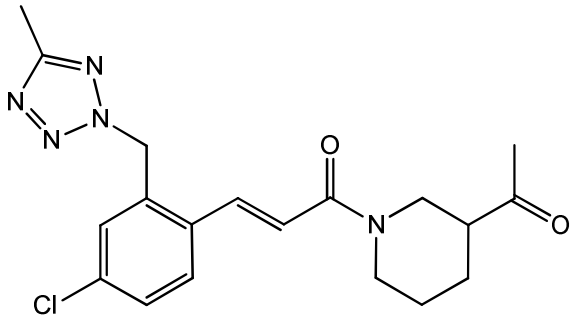
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,18 min; [M+H]+ 360,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.15:

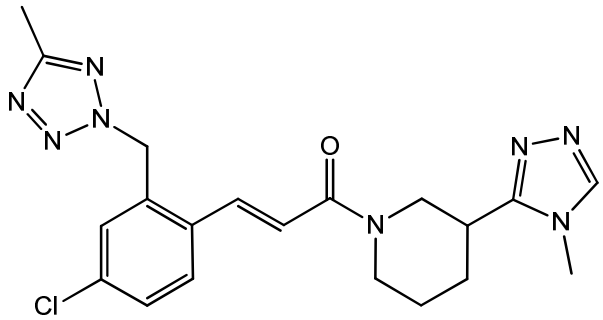
(E)-1-(3-Acetilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,04 min; [M+H]+ 388,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.16:

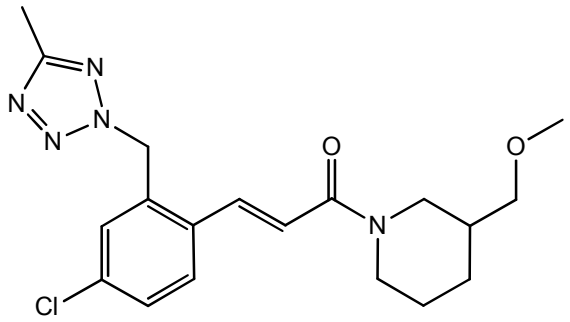
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 0,85 min; [M+H]+ 427,2 Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.17:

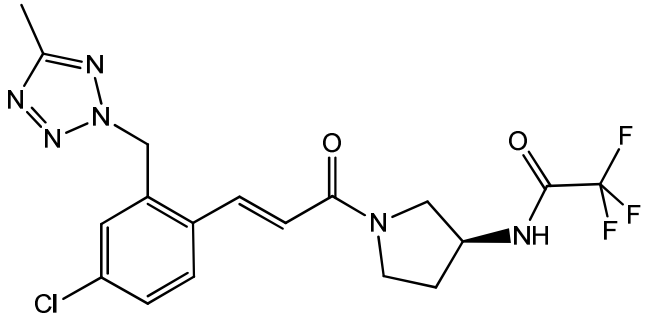
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,11 min; [M+H]+ 390,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.18:

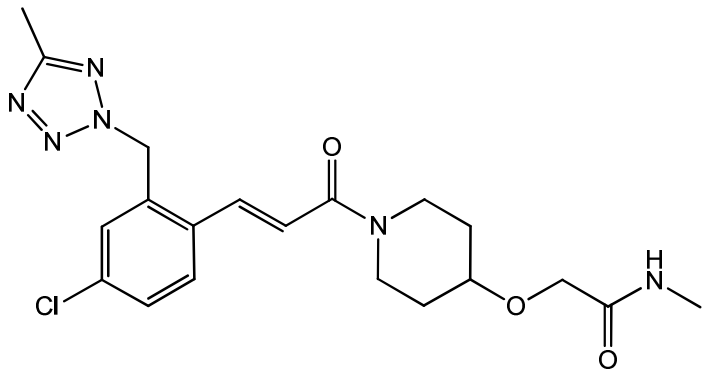
(S,E)-N-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



LC-MS Rt = 1,05 min; [M+H]+ 443,2; Método 2minLowpHv03

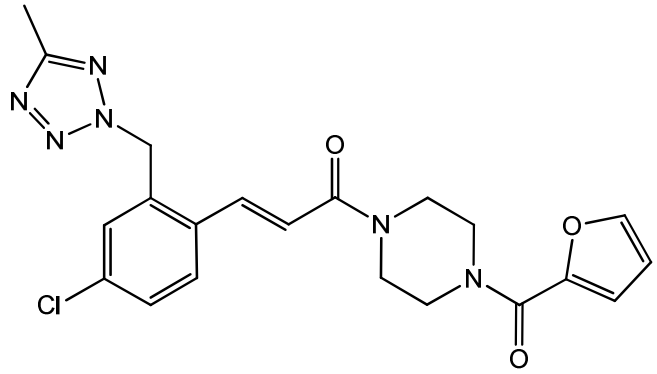
Ejemplo 49.19:

(E)-2-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)oxi)-N-metilacetamida



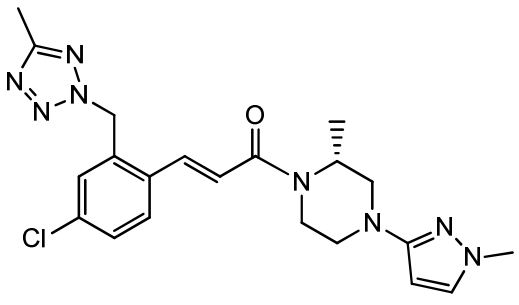
LC-MS Rt = 0,96 min; [M+H]+ 433,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.20:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



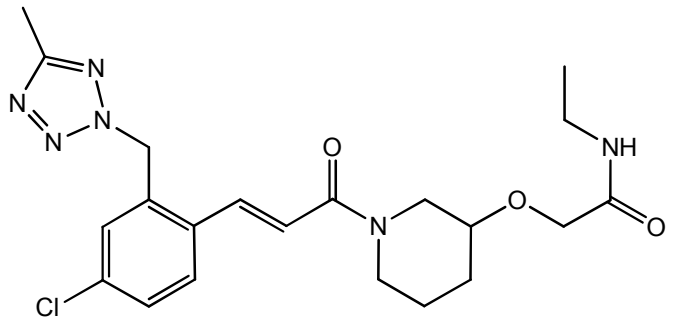
LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 441,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.21:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



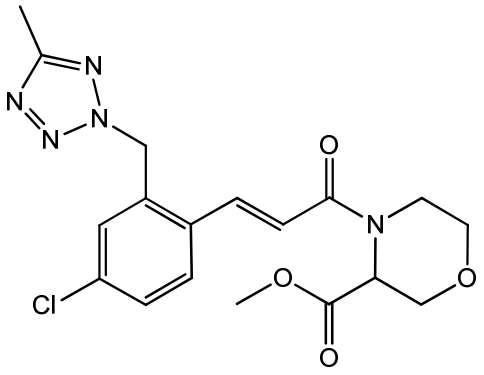
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (49,5 mg, 0,178 mmol) y DIPEA (0,155 mL, 0,888 mmol) se colocaron en un matraz con DMF (3 ml). Se añadió HATU (81 mg, 0,213 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La (R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il) piperazina (Intermediario H) (32 mg, 0,178 mmol) se añadió a continuación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,17 min; [M+H]+ 441,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.22:
(E)-2-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-3-il)oxi)-N-etilacetamida



LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 447,2; Método 2minLowpHv03

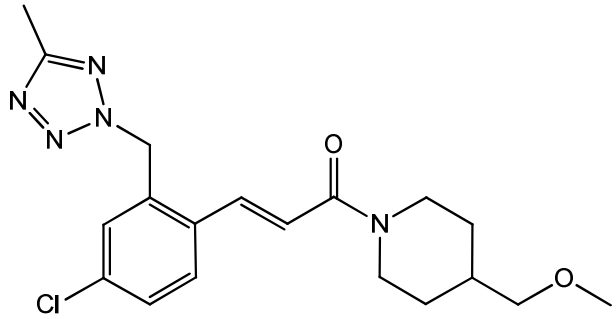
Ejemplo 49.23:
(E)-metil-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolina-3-carboxilato



LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 406,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.24:

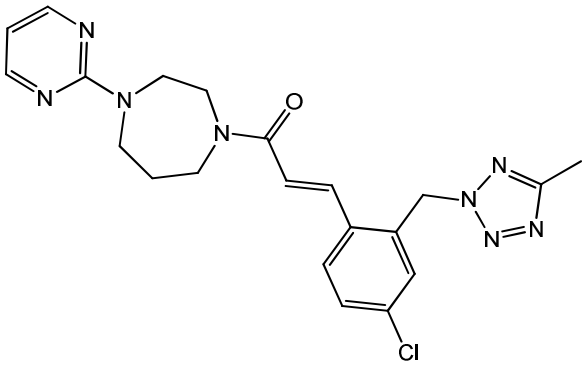
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,11 min; [M+H]+ 390,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.25:

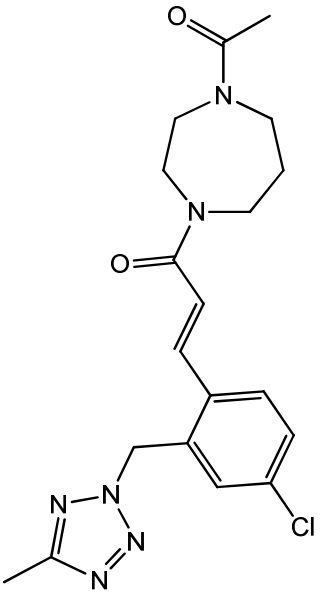
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 0,95 min; [M+H]+ 439,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.26:

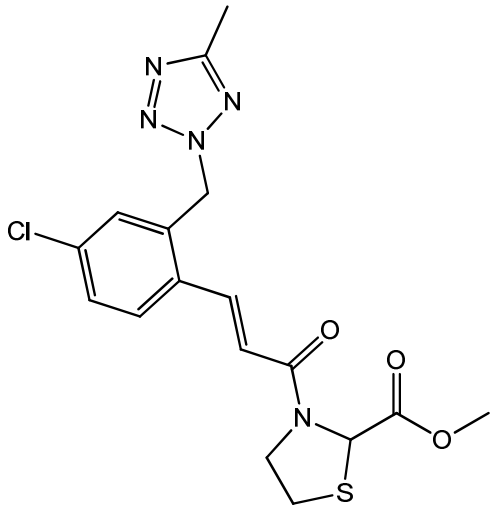
(E)-1-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 0,94 min; [M+H]+ 403,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.27:

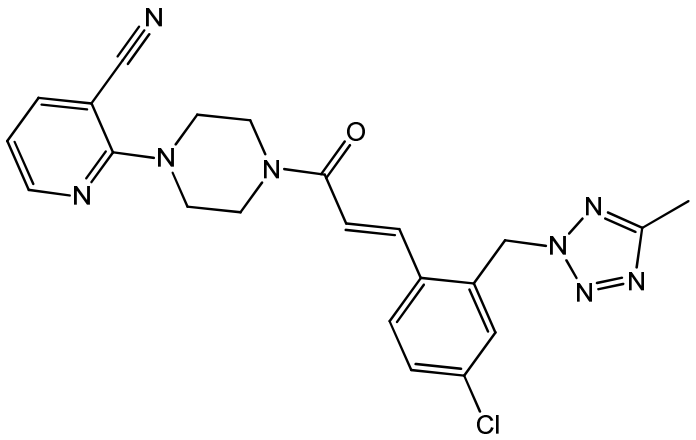
(E)-metil-3-(3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) acriloil) tiazolidina-2-carboxilato



LC-MS Rt = 1,09 min; [M+H]+ 408,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.28:

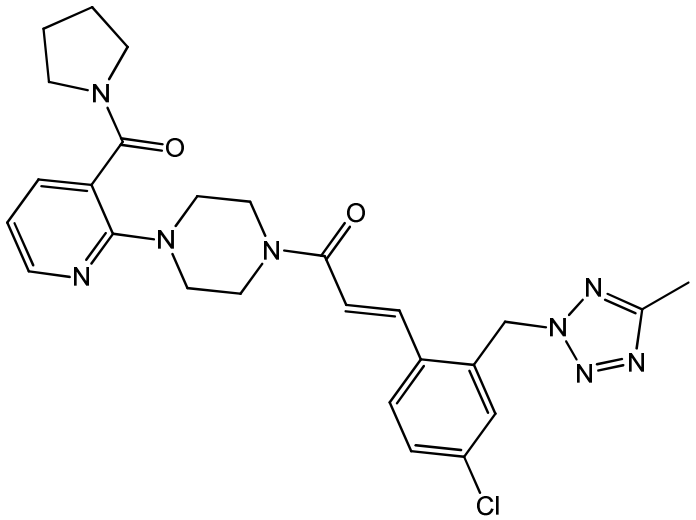
(E)-2-(4-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo



LC-MS Rt = 1,14 min; [M+H]+ 449,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.29:

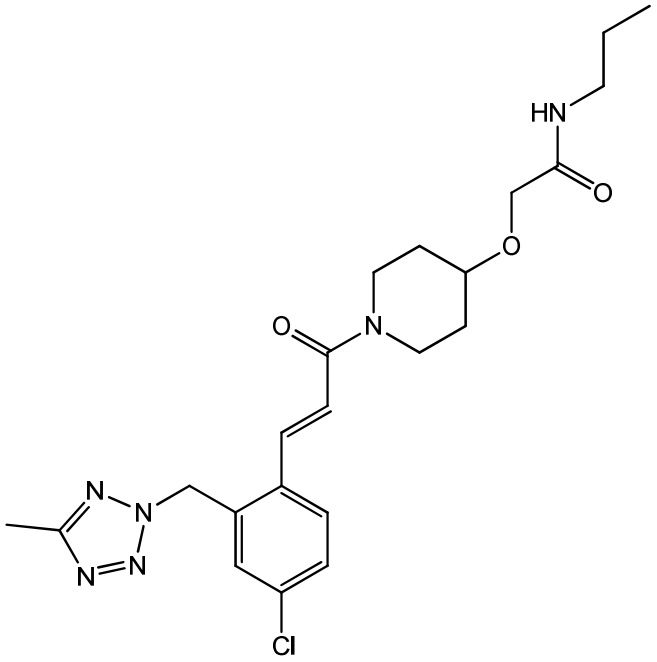
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(pirrolidine-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 0,92 min; [M+H]+ 521,3; Método 2minLowpHv03

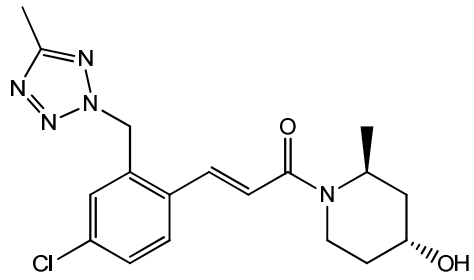
Ejemplo 49.30:

(E)-2-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)oxi)-N-propilacetamida



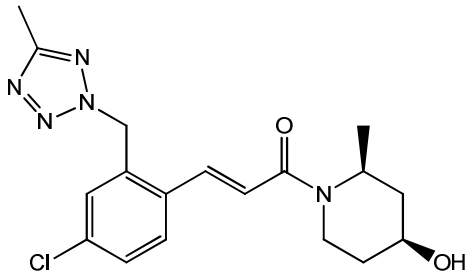
LC-MS Rt = 1,07 min; [M+H]+ 461,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 50a: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-((2S, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona y Ejemplo 50b: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-((2R, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



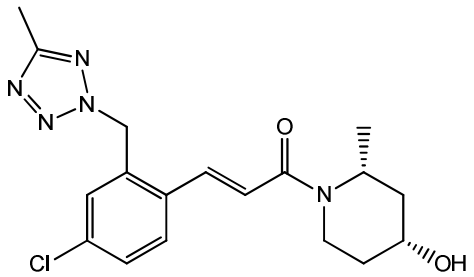
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

y



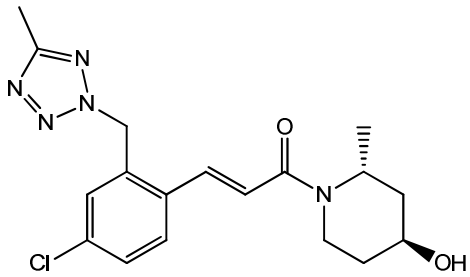
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2S,4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

o



(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

y



(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2R,4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Paso 1: ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona , ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-uno

*El rac (*E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona se preparó análogamente al Ejemplo 49.21 desde (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2 metilpiperidin-4-ona. El racemato se separó por cromatografía quiral SFC (Chiralpak AD-H 250 x 10 mm 5 um, 40% de metanol en CO_2) para proporcionar los enantiómeros individuales:

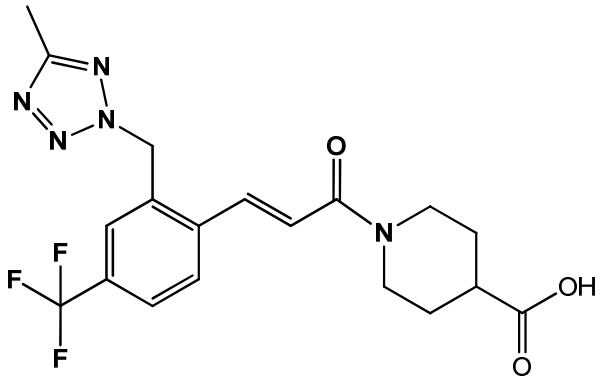
En primer pico eluido: ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona :

SFC Rt = 4,29 min; (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% de metanol en CO2)

LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 374,2; Método 2minLowpHv03

Segundo pico eluido: ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona :
SFC Rt = 5,62 min; (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% de metanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 374,1; Método 2minLowpHv03
Paso 2: la (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-((2S, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona y Ejemplo 50b: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-((2R, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona
El ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona (pico segundo eluido de la paso 1) (199 mg, 0,532 mmol) se colocó en un matraz con metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (40,3 mg, 1,065 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (40 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de diastereoisómeros se separó por cromatografía quiral SFC (CHIRALPAK ID 250 x 10 mm 5 um, 30% de isopropanol en CO2) para proporcionar los siguientes diastereómeros de los compuestos del título:
Pico 3:
SFC Rt = 11,66 minutos; (CHIRALPAK ID 250 x 10 mm 5um, 30% isopropanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,06 min; [M+H]+ 376,3; Método 2minLowpHv03
Pico 4:
SFC Rt = 16,47 minutos; (CHIRALPAK ID 250 x 10 mm 5um, 30% isopropanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,07 min; [M+H]+ 376,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 51:
Ácido (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxílico



Paso 1: (E)-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato

Se añadió T3P® 50% en acetato de etilo (0,679 ml, 1,153 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (300 mg, 0,961 mmol), metil piperidina-4-carboxilato de etilo (138 mg, 0,961 mmol) y TEA (0,536 ml, 3,84 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h

La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (1 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x5 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío.

La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro;

LC MS Rt 1,27 min; [M-100 + H] + 438,3, Método 2minLowpHv03

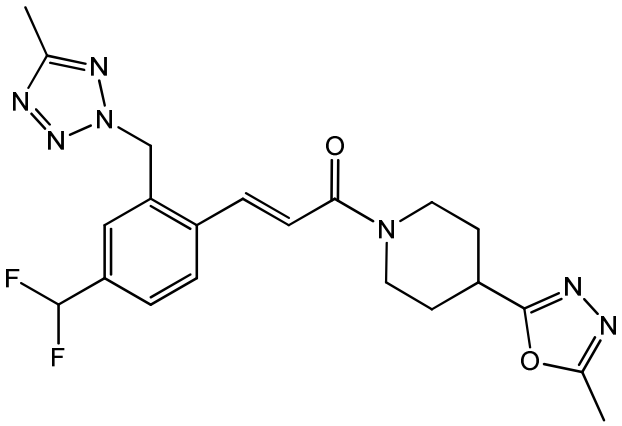
Paso 2: (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxílico

Una solución de hidróxido de litio (61,3 mg, 2,56 mmol) en agua (2,00 ml) se añadió a una solución de (E)-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato (paso 1) (280 mg, 0,640 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a 2 ml y el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca;

LC MS Rt 1,12 min; $[M+H]^+$ 424,3, Método 2minLowpHv03

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,41 (1H d,), 7,26 (1H, d), 6,11 (2H, d), 4,28 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,18 (1H, m), 2,86 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,87 (2H, m), 1,46 (2H, m).

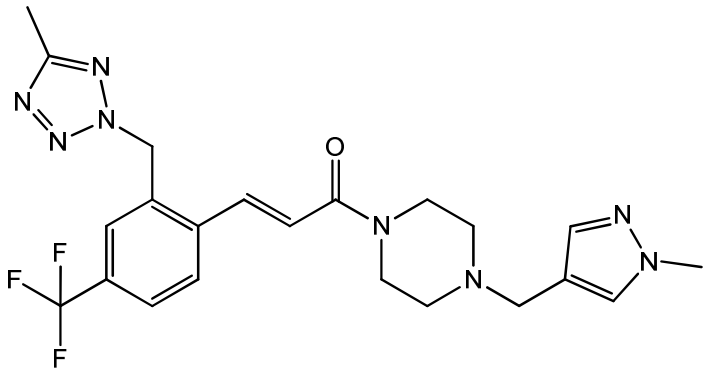
Ejemplo 52:
(E)-3-(4-(Difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



T3P® 50% en acetato de etilo (240 l, 0,408 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AH) (100 mg, 0,340 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (96 mg, 0,340 mmol) y TEA (189 l, 1,359 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar una goma clara. La goma se trituró con MTBE para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,05 min; [M+H]+ 444,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,01 (1H, m), 7,80 (1H, d), 7,68-7,57 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,09 (1H, t), 6,07 (2H, s), 4,35 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,28 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,05 (2H , m), 1,64 (2H, m).

Ejemplo 53:

(E)-1-(4-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E) terc-butil 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato

Se añadió T3P® 50% en acetato de etilo (2,94 ml, 5,00 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (1,3 g, 4,16 mmol), terc-butilo piperazina-1-carboxilato de metilo (0,775 g, 4,16 mmol) y TEA (2,321 ml, 16,65 mmol) en DCM (10 ml) y la resultante mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se puso a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (100 ml) La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC MS Rt 1,36 min; [M+H]+ 481,7, Método 2minLowpHv03

Paso 2: (E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se añadió TFA (20 ml) gota a gota a una solución de (E) terc-butil 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato (paso 1) (1,82 g, 3,79 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

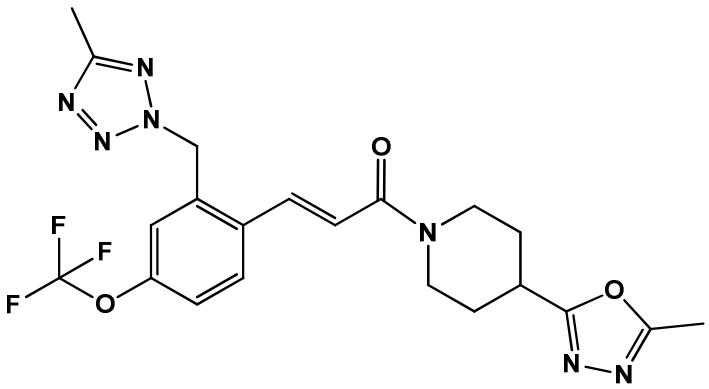
Se añadió tolueno (50 ml) y la reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC MS Rt 0,73 min; [M+H]+ 381,8, Método 2minLowpHv03

Paso 3: (E)-1-(4-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

El complejo de borano 2-picolina (34,6 mg, 0,324 mmol) se añadió a una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (33,4 mg, 0,303 mmol), (E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (paso 2) (100 mg, 0,202 mmol) y ácido acético (0,1 ml) en MeOH (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar una goma incolora. La goma se disolvió en éter (5 ml) y HCl 1 M en solución de éter (2 ml) se añadió. La suspensión resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título como una sal clorhidratoen forma de un sólido amarillo.
LC MS Rt 0,76 min; [M+H]+ 475,4 Método 2minLowpHv03
1H RMN (400 MHz, 403K, DMSO-d6) δ 7,95 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,59 (1H, s), 7,09 (1H d,), 6,04 (2H, s), 4,18 (2H, s), 4,12-3,77 (5H, m), 3,42-2,70 (6H, m), 2,43 (3H, s). (no se observó 1 protón intercambiable a esta temperatura)

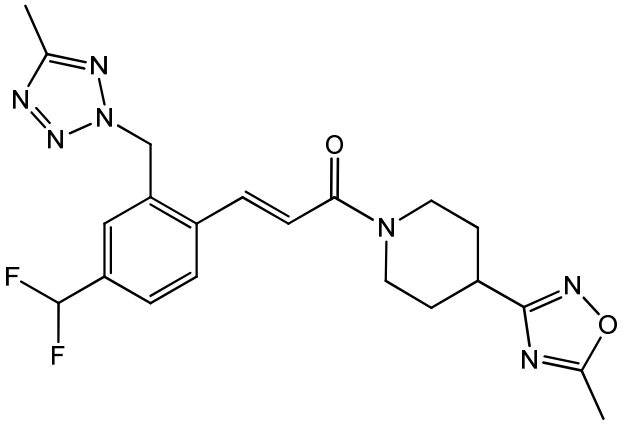
Ejemplo 54:
(E)-1-(4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona



Se añadió T3P® 50% en acetato de etilo (0,215 ml, 0,366 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometoxi) fenil) acrílico (Intermediario AC) (100 mg, 0,305 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (50,9 mg, 0,305 mmol) y TEA (0,170 ml, 1,219 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de

reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (1 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,20 min; [M+H]+ 478,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,48-7,41 (2H, m), 7,20 (1H, s), 6,07 (2H, s), 4,35 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,27 (2H, m), 2,99 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,04 (2H, m), 1,63 (2H, m)

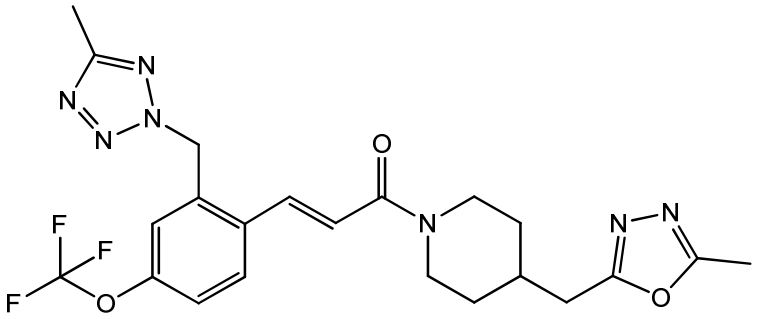
Ejemplo 55:
(E)-3-(4-(Difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



T3P® 50% en acetato de etilo (240 l, 0,408 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AH) (100 mg, 0,340 mmol), 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol clorhidrato(69,2 mg, 0,340 mmol) y TEA (189 l, 1,359 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (55 ml) La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar una goma clara. La goma se trituró con

MTBE y el sólido resultante se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco blanco;
LC MS Rt 1,14 min; [M+H]+ 444,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,02 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,66-7,58 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,09 1H, t), 6,08 (2H , s), 4,41 (1H, m), 4,21 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,00 (2H, m), 1,60 (2H, m).

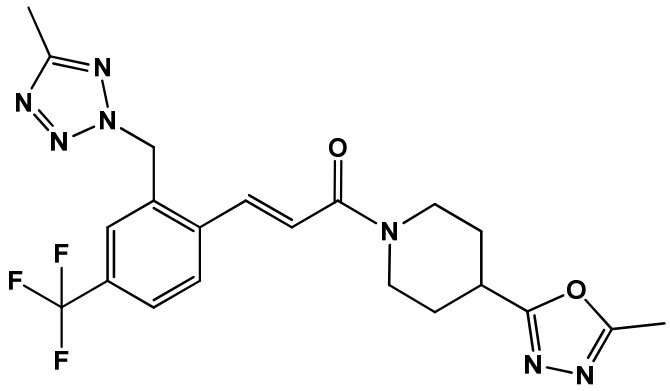
Ejemplo 56:
(E)-1-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona



Una solución de 1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario G) (75 mg , 0,319 mmol) en DMF desgasificado (2 ml) se añadió a una mezcla de 2-(2-bromo-5-(trifluorometoxi) bencil)-5-metil-2H-tetrazol (Intermediario AB paso 2) (129 mg, 0,383 mmol), diacetato de paladio (7,16 mg, 0,032 mmol) y tri (o-tolil) fosfina (9,70 mg, 0,032 mmol). La mezcla se agitó brevemente, se añadió TEA (0,133 ml, 0,956 mmol) y la mezcla se calentó a 100 ℃ durante 18 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se cristalizó en acetato de etilo\iso-hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,07 min; [M+H]+ 492,3, Método 2minLowpHv01
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (1H, d), 7,71 (1H, d) 7,47-7,42 (2H, m), 7,17 (1H, d), 6,05 (2H, s), 4,45 (1H , m), 4,19 (1H, m), 3,06 (1H, m), 2,79 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,03 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,16 (2H, m).

Ejemplo 57:

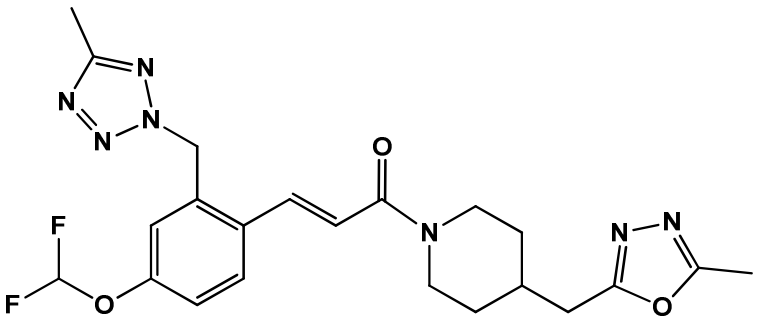
(E)-1-(4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



T3P® solución al 50% en acetato de etilo (0,765 ml, 1,299 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (338 mg, 1,082 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (181 mg, 1,082 mmol) y TEA (0,604 ml, 4,33 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La porción orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las porciones orgánicas se combinaron lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano / 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío. La goma resultante se disolvió en TBME caliente y se sembró. El precipitado se envejeció durante 2 h, se recogió por filtración, se lavó con TBME y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS: Rt 1,13 min; [M+H]+ 462,3, Método 2minLowpHv01
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (1H, d), 7,86 (1H d,), 7,82 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,29 (1H, d), 6,12 (2H, s), 4,35 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,28 (2H, m), 2,99 (1H, t), 2,48 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,05 (2H, m), 1,64 (2H, m).

Ejemplo 58:

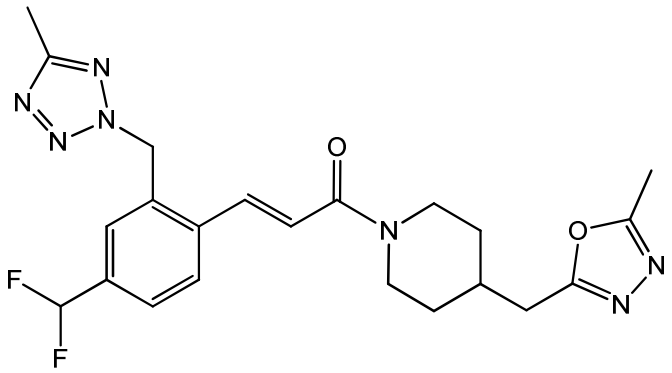
(E)-3-(4-(Difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AI) y 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD); LC MS: Rt 1,13 min; [M+H]+ 474,3, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 59:

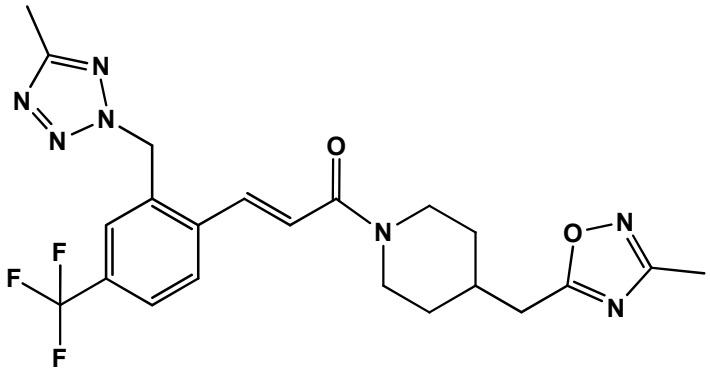
(E)-3-(4-(Difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de Ácido (E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AH) y 2-metil-5-(piperidin-4 ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD); LC MS: Rt 1,08 min; [M+H]+ 458,3, Método 2minLowpHv03

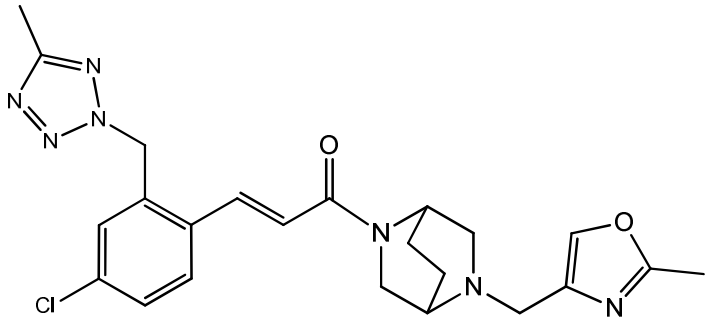
Ejemplo 60:

(E)-1-(4-((3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) (150 mg, 0,480 mmol) y 3-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario BH);
LC MS: Tr 1,27 min; [M+H]+ 476,2, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 61:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(5-((2-metiloxazol-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2,5-diazabiciclo [2.2.2] octano
Se añadió una suspensión de 2,5-diazabiciclo [2.2.2]octano-3,6-diona (100 mg, 0,714 mmol) en THF (20 ml) gota a gota to1M LiAlH4 en THF (3,57 mL, 3,57 mmol) a reflujo El mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Agua (0,2 ml) se añadió seguido por una solución de NaOH 1 M (1,2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió sulfato de sodio y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro) y la almohadilla de filtro se lavó con THF (3x50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como una goma amarilla que se usó directamente sin purificación adicional.

Paso 2: (E)-1-(2,5-Diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona,

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 52 a partir de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2,5-diazabiciclo [2.2.2] octano (paso 1);

LC MS: Rt 0,68 min [M+H]+ 373.6, 375.6 Método 2minLowpHv01.

Paso 3: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(5-((2-metiloxazol-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona

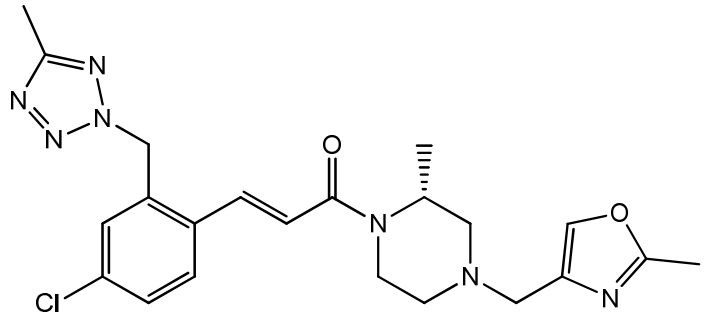
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 paso 3 a partir de

(E)-1-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (Paso 2) y 2-metiloxazol-4-carbaldehído;

LC MS: Rt 0,74 min; [M+H]+ 468,6, 470,6, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 62:

(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

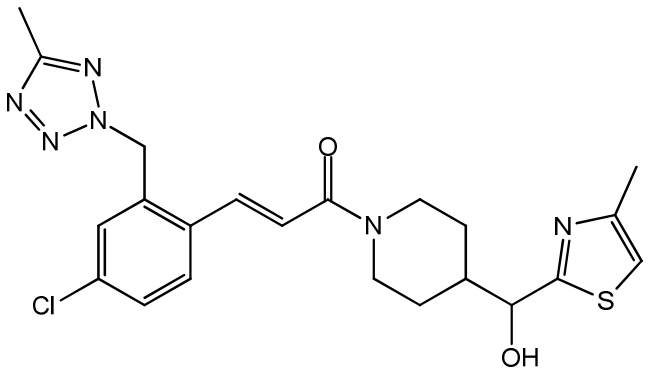


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 (pasos 1-3) a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) ácido acrílico (Intermediario A) y (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato;

LC MS: Rt 0,79 min [M+H]+ 456,5, 458,4, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 63:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroxi(4-metilthiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y piperidin-4-ilmetanol;

LC MS Rt 0,96 min [M+H]+ 376,6, 378,6, Método 2minLowpHv01

Paso 2: (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbaldehído

Una solución de trióxido de azufre piridina (1,46 g, 9,15 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió a una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (paso 1) (860 mg, 2,29 mmol) y DIPEA (1,60 ml, 9,15 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y HCl 1M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de metanol en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca;

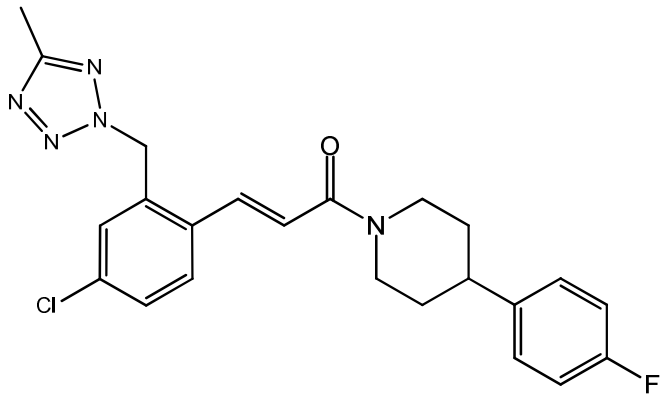
LC MS Rt 1,01 min [M+H]+ 374,5, 376,5, Método 2minLowpHv01

Paso 3: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroxi(4-metilthiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se añadió una solución 2,5 M en hexanos butil-litio (0,120 ml, 0,300 mmol) gota a gota a una solución de 2-bromo-4-metiltiazol (44,5 mg, 0,250 mmol) en THF (2 ml) a <-70 °C y la resultante mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió solución de cloruro de litio cloruro de lantano (0,6 M en THF, 0,417 mL, 0,250 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Una solución de: (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbaldehído (paso 2) (Se añadió 93 mg,

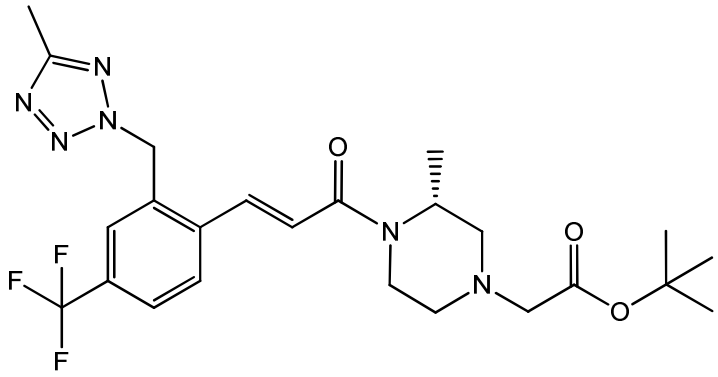
0,25 mmol) en THF (1 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a-70 ° C durante 30 min y después se dejó calentar a RT. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro amónico (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,07 min [M+H]+ 473,6, 475,6, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 64:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y la 4-(4-fluorofenil) piperidina (disponible comercialmente);
LC MS: Rt 1,32 min [M+H]+ 440.2, 442.2 Método 2minLowpHv01

Ejemplo 65:
(R, E) terc-butil 2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetate



Paso 1: (R, E) terc-butil 3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) (2 g, 6,41 mmol) y (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato;

LC MS: Rt 1.39min; [M-100 + H] + 395,3, Método 2minLowpHv03

Paso 2: (R,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

TFA (10 ml) se añadió a una solución de (R, E) terc-butil 2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetato (paso 1) (2,7 g, 5,46 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió tolueno (100 ml) y la reacción se concentró al vacío. La goma resultante se agitó en éter dietílico se añadió (250 ml), agua (1 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato;

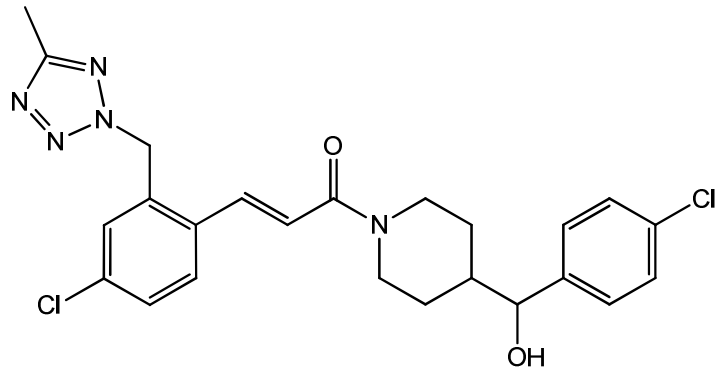
LC MS Rt 0,74 min; [M+H]+ 395,0, 397,5, Método 2minLowpHv03

Paso 3: (R, E) terc-butil 2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetato

Se añadió bromoacetato de terc-butilo (0,512 ml, 3,46 mmol) gota a gota a una mezcla de (R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona sal trifluoroacetato (paso 2) (1,6 g, 3,15 mmol) y carbonato de potasio (0,957 g, 6,92 mmol) en DMF (12 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las

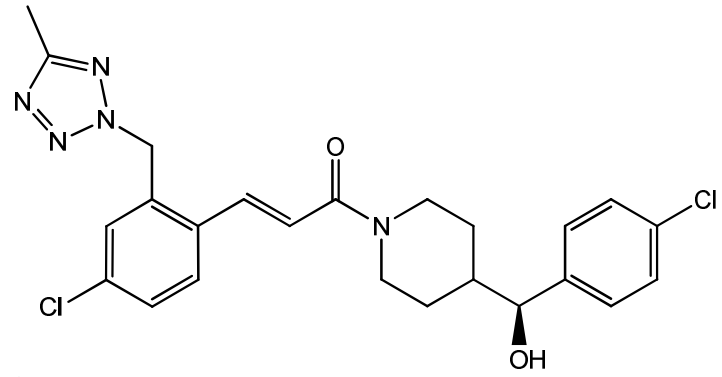
fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como una espuma amarilla;
LC MS Rt 1,09 min; [M + H] +; 509.6, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 66
***rac*-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

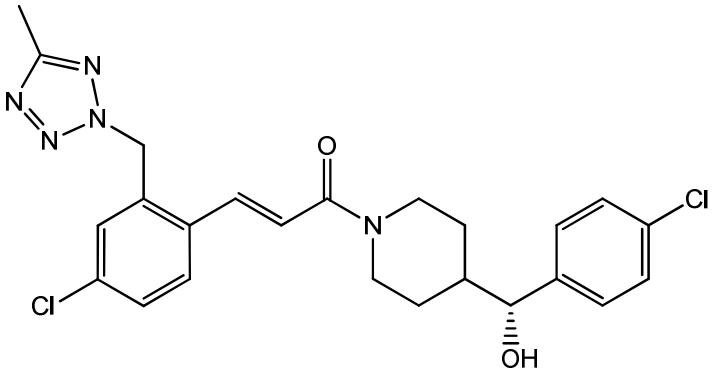


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y del (4-clorofenil) (piperidin-4-il) metanol (disponible comercialmente);
LC MS: Rt 1,25 min; [M + H] +; 486.2, 488.2, 490.2, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 66a: ((R o S), E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y el Ejemplo 66b: ((R o S), E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Estereoisómero (S)



Estereoisómero (R)

El (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 66) racémico se separó por

Cromatografía quiral SFC (Método: CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% de metanol en CO2);

Ejemplo 66a: ((R o S), E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

<u>En primer pico eluido:</u>

SFC Rt = 4,96 min; (LUX A2, 250 x 10 mm, 5 um, 35 °C, 10 ml / min 50% de metanol en CO2)

LCMS Rt = 1,25 minutos; [M+H]+ 486,2, 488,2, 490,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 66b: ((R o S), E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

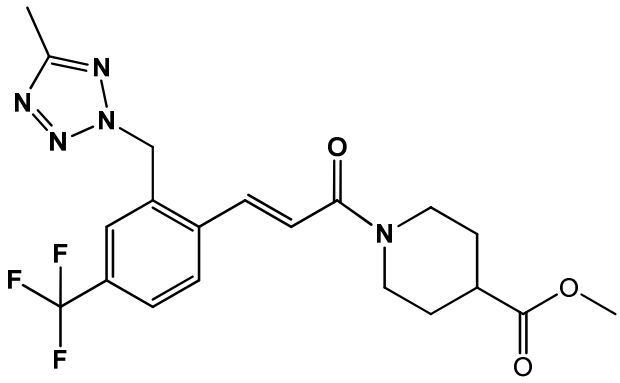
<u>Segundo pico eluido:</u>

SFC Rt = 7,74 min; (LUX A2, 250 x 10 mm, 5 um, 35 °C, 10 ml / min, 50% de metanol en CO2)

LCMS Rt = 1,24 minutos; [M+H]+ 486,3, 488,3, 490,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 67:

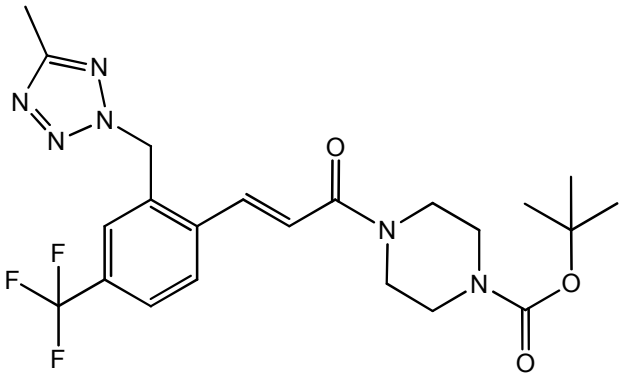
(E)-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y metil piperidina-4-carboxilato;
CLEM: Tr 1,27 min; [M+H]+ 438,3 Método 2minLowpHv03

Ejemplo 68:

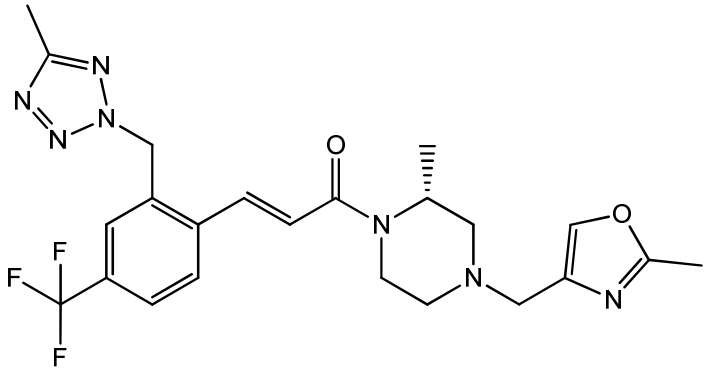
(E) terc-butil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y terc-butil-1-piperazina carboxilato de etilo;
LCMS: Rt 1,38 min; [M-100 + H] +; 381.3 Método 2minLowpHv03

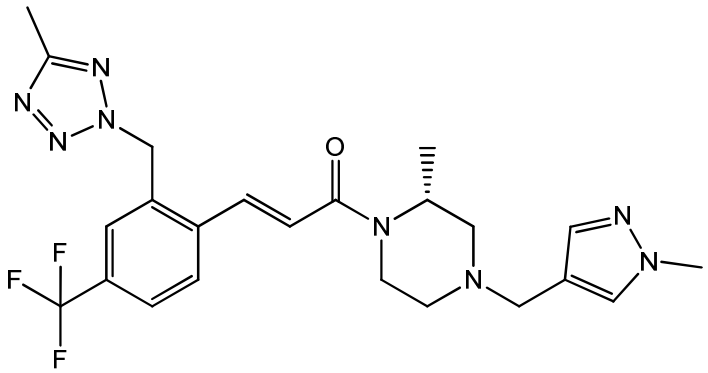
Ejemplo 69:

(R,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 sustituyendo terc-butilo piperazina-1-carboxilato (paso 1) con (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de metilo y mediante la sustitución de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (paso 3) con 2-metiloxazol-4-carbaldehído. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato;
LCMS: Rt 0,82 min; [M+H]+ 490,5, Método 2minLowpHv03

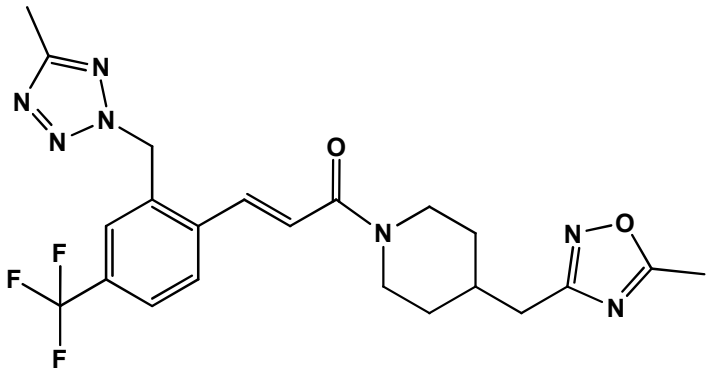
Ejemplo 70:
(R,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 sustituyendo terc-butilo piperazina-1-carboxilato de metilo (paso 1) con (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de metilo. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato;
LC MS Rt 0,76 min; [M+H]+ 489,3, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 71:

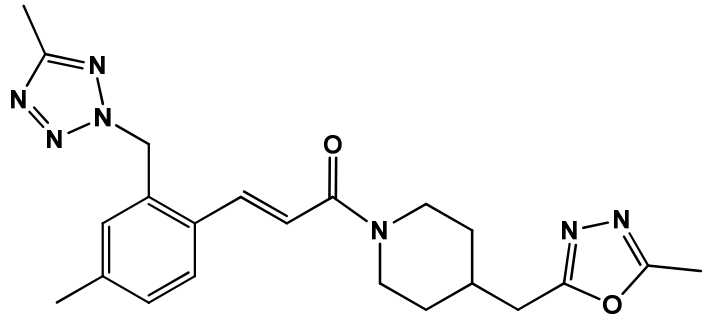
(E)-1-(4-((5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 5-metil-3-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol clorhidrato;
LC MS; Rt 1,26 min; [M+H]+ 476,4, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 72:

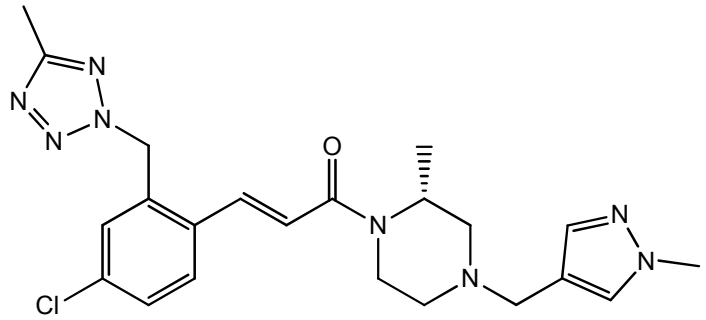
(E)-1-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AJ) y 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD);
LC MS: Rt 1,13 min; [M+H]+ 422,3, Método 2minLowpHv03

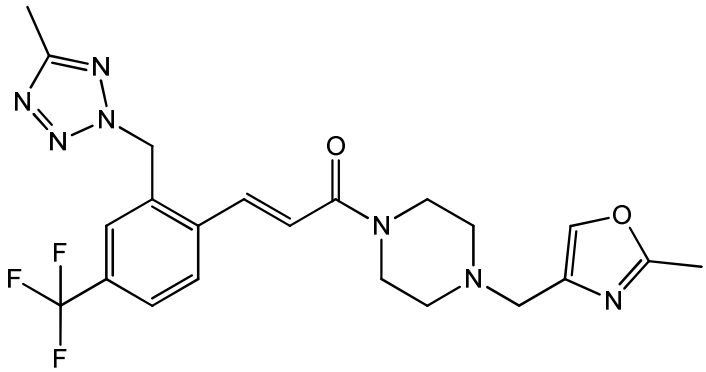
Ejemplo 73:

(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 (pasos 1-3) a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) ácido acrílico (Intermediario A) y (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de etilo y utilizando el carbaldehído apropiado en la paso 3. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato;
LC MS: Tr 0,71 min; [M+H]+ 455,3, 457,3, Método 2minLowpHv03

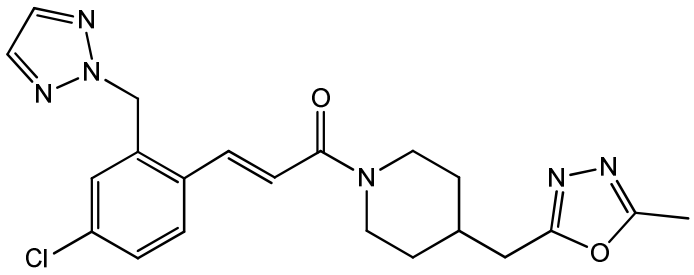
Ejemplo 74:
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y terc-butil-1-piperazina carboxilato y mediante el uso del carbaldehído apropiado en la paso 3. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato;
LC MS: Rt 0,84 min; MS m / z 476,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 75:

(E)-3-(2-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorobencil)-2H-1,2,3-triazol,

Se añadió 2H-1,2,3-triazol (0,486 g, 7,03 mmol) a una suspensión de carbonato de potasio (1,166 g, 8,44 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (2 g, 7,03 mmol) en DMF (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 75% acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,73 (2H, s), 7,55 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 6,87 (1H, m), 5,74 (2H, s).

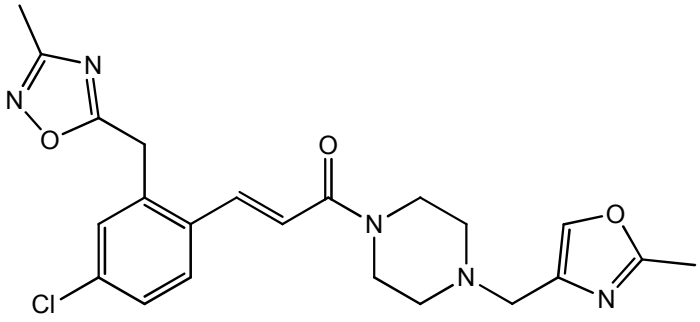
Paso 2: (E)-3-(2-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una solución de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) (75 mg, 0,319 mmol) en DMF desgasificado (2 ml) se añadió a una mezcla de 2-(2-bromo-5-clorobencil)-2H-1,2,3-triazol (paso 1) (104 mg, 0,383 mmol), acetato de paladio (7,16 mg, 0,032 mmol) y tri (o-tolil) fosfina (9,70 mg, 0,032 mmol). La mezcla se agitó brevemente y TEA (0,133 ml, 0,956 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar una goma. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío y el residuo se cristalizó en éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC MS Rt 1,02 min; [M+H]+ 427,2, 429,2, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 76:

(E)-3-(4-Cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 5-(2-Bromo-5-clorobencil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

TEA (0,833 ml, 6,01 mmol) se añadió a una solución de 2-bromo-5-clorofenilacético ácido (500 mg, 2,004 mmol) y oxima de acetamida (163 mg, 2,205 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml,) y DMF (1 ml). Se añadió entonces T3P® (50% en EtOAc) (2,952 ml, 5,01 mmol) gota a gota durante 10 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h y después a reflujo durante 72 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 20% acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo;

LCMS-Método: Rt 1,22 min [M+H]+ 289,4 Método 2minLowpHv01

Paso 2: (E)-3-(4-Cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 56 a partir de 1-(4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario IA) y 5-(2-bromo-5-clorobencil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (paso 1);

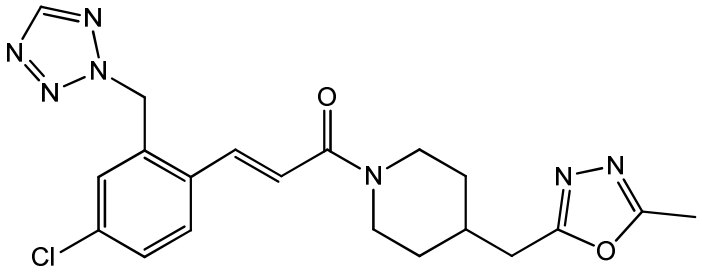
LC MS: Rt 0,73 min; [M+H]+ 442,4, 444,4, Método 2minLowpHv01

Ejemplos 77-80

Estos ejemplos se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 75 a partir de los compuestos de partida apropiados comercialmente disponibles en el paso 1. El producto resultante se acopló con el Intermediario G en el paso 2;

Ejemplo 77

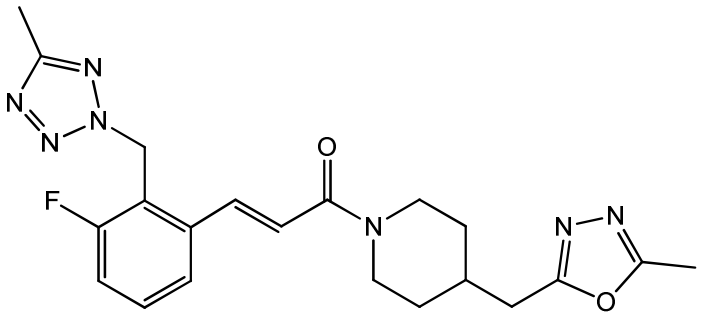
(E)-3-(2-((2H-Tetrazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC MS: Rt 0,99 min; [M+H]+ 428,2, 430,2, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 78:

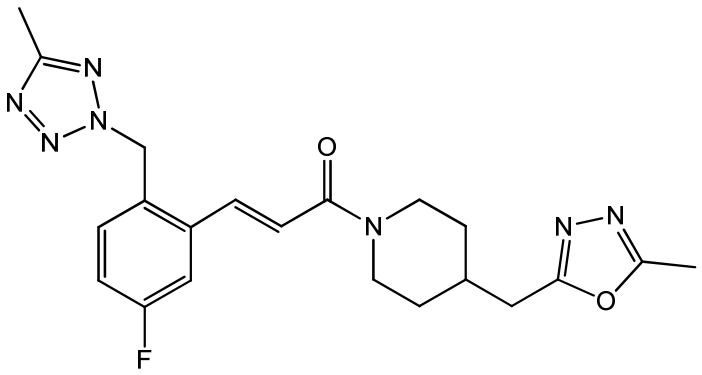
(E)-3-(3-Fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC MS: Tr 0,94 min; [M+H]+ 426,3, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 79:

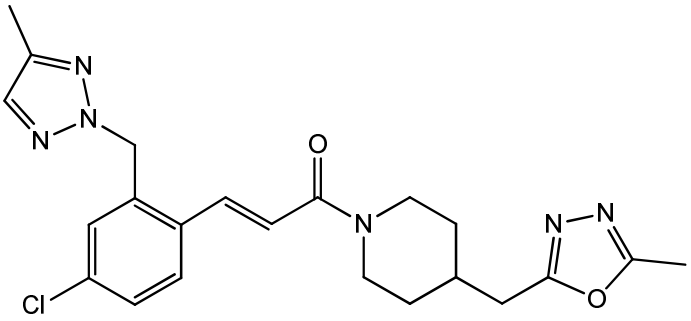
(E)-3-(5-Fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC MS: Rt 0,96 min; [M+H]+ 426,3, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 80:

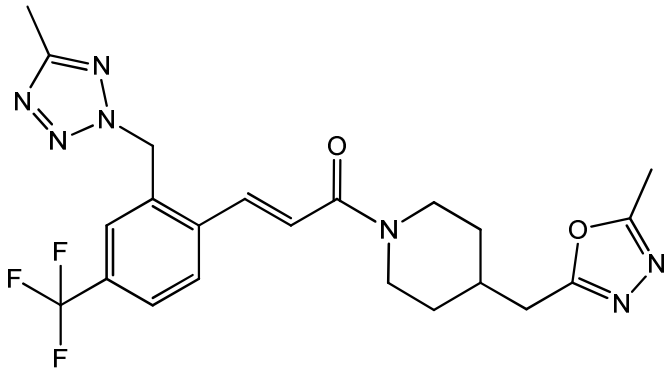
(E)-3-(4-Cloro-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC MS: Tr 1,07 min; [M+H]+ 441,2, 443,2, Método 2minLowpHv01

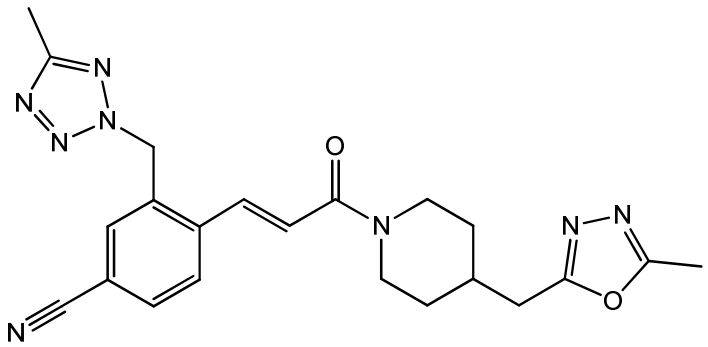
Ejemplo 81:

(E)-1-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Se añadió T3P® 50% en acetato de etilo (1.132 ml, 1,922 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB)
(0,5 g, 1,601 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) y TEA (0,893 ml, 6,41 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío el residuo se cristalizó a partir de MTBE caliente, el precipitado se envejeció durante 3 h, se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de MTBE y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,21 min; [M+H]+ 476,4, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,25 (1H, d), 6,09 (2H, s), 4,43 (1H, m), 4,17 (1H, m), 3,07 (1H, m), 2,79 (2H, d), 2,67 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,02 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,15 (2H, m).

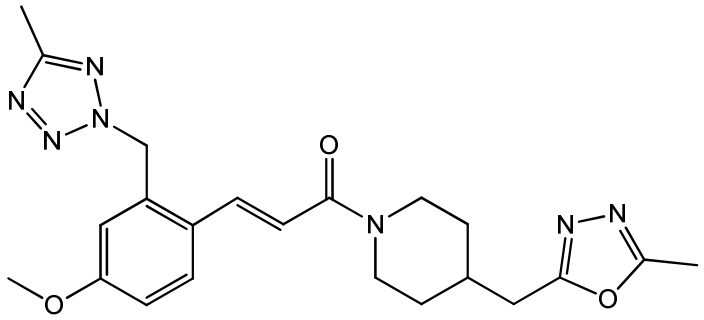
Ejemplo 82:
(E)-4-(3-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzonitrilo



Paso 1: 4-Bromo-3-(bromometil) benzonitrilo
NBS (1,482 g, 8,32 mmol), AIBN (0,057 g, 0,347 mmol) y 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (1,36 g, 6,94 mmol) se combinaron en acetato de t-butilo (20 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo;

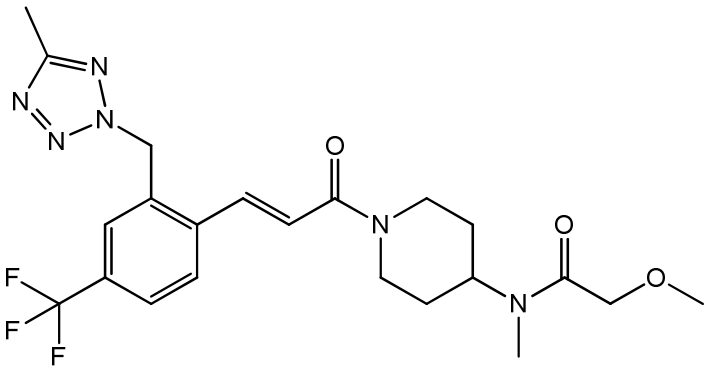
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,77) 1H, s), 7,74 (1H, d), 7,46 (1H, s), 4,60 (2H, s).
Paso 2: 4-Bromo-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzonitrilo,
5-metil-2H-tetrazol (0,872 g, 10,37 mmol) se añadió a una mezcla de 4-bromo-3-(bromometil) benzonitrilo (paso 1) (1,9 g, 6,91 mmol) y carbonato de potasio (1,910 g, 13,82) . La reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro;
LC MS Rt 0,96 min; [M+H]+ 278.1, 280.1 Método 2minLowpHv01
Paso 3: (E)-4-(3-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzonitrilo
El acetato de paladio (6,68 mg, 0,030 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzonitrilo (paso 2) (99 mg, 0,357 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) (70 mg, 0,298 mmol), tri (o-tolil) fosfina (9,70 mg, 0,032 mmol). en TEA (0,124 ml, 0,893 mmol), DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 ℃ durante 18 h. La reacción se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla se filtró y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca;
LC MS Rt 0,89 min; [M+H]+ 433,5, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 83:
(E)-3-(4-Metoxi-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 75 a partir de los compuestos de partida apropiados comercialmente disponibles en el paso 1. El producto resultante se acopló con el Intermediario G en el paso 2;
LC MS: Tr 0,94 min; [M+H]+ 438,4, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 84:
(E)-2-Metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida

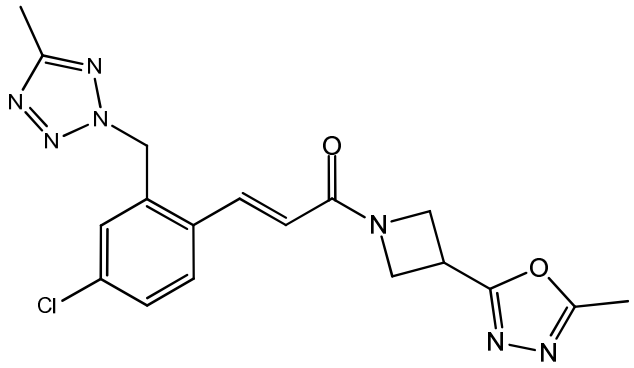


Paso 1: (E) terc-butil metil(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)carbamato
Al ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (1 g, 3,20 mmol) y el terc-butil metil (piperidin-4-il) carbamato (0,686 g, 3,20 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (2,232 mL, 16,01 mmol) seguido de T3P® (50% en DMF) (2,244 ml, 3,84 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto

bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,42 min; [M+H]+ 509,3, Método 2minLowpHv03
Paso 2: (E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
Al (E) terc-butil metil (1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato (1,6 g, 3,15 mmol) en DCM (12 ml) se añadió TFA (2,91 ml, 37,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. Al producto se añadió exceso de éter dietílico seguido de HCl (2 M en éter dietílico, 6,3 mmol) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato;
LC-MS: Rt = 0,80 min; [M+H]+ 408,9, Método 2minLowpHv03
Paso 3: (E)-2-Metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida

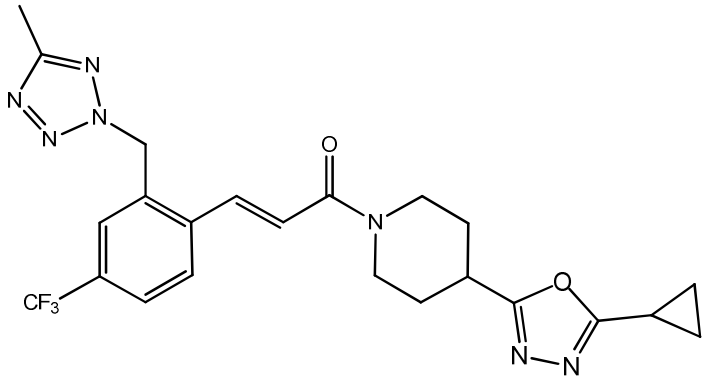
Para el ácido 2-metoxiacético (disponible comercialmente) en DCM (2 ml) se añadió (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) (100 mg, 0,245 mmol) y trietilamina (0,171 ml, 1,224 mmol). Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,171 ml, 0,294 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,13 min; [M+H]+ 481,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,83-7,70 (2H, mult), 7,28 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4.62-3,76 (5H, MULT), 3,29 (3H, s), 3,12 (1H, t), 2,77-2,64 (4H, mult), 2,42 (3H, s), 1,72-1,52 (4H, mult).

Ejemplo 85:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 84, paso 1 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2-(azetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BI);
LC-MS: Rt = 1,03 min; [M+H]+ 400,3, Método 2minLowpHv03.

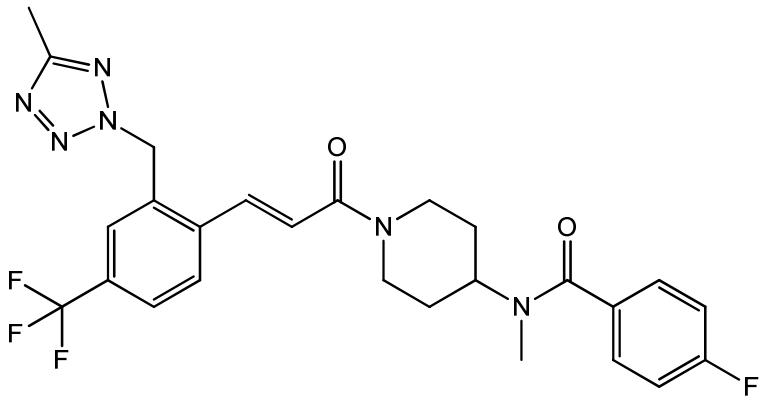
Ejemplo 86:
(E)-1-(4-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Para el ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) (191 mg, 0,611 mmol) y 2-ciclopropilo-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario IB) (118 mg, 0,611 mmol) en DCM (3 ml) se añadió trietilamina (0,426 ml, 3,05 mmol) seguido de T3P® (50% en DMF) (0,428 ml, 0,733 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto

bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 3,82 min; [M+H]+ 488,5, Método 8minLowpHv01
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,28 (1H, d), 6,12 (2H, s), 4,38-4,12 (2H, mult), 03.31 a 03.19 (2H, mult), 2,97 (1H, t), 2,41 (3H, s), 2,20 (1H, MULT), 2,07-2,00 (2H, mult) , 1,71-1,51 (2H, mult), 1,15-1,06 (2H, mult), 1,02-0,94 (2H, mult).

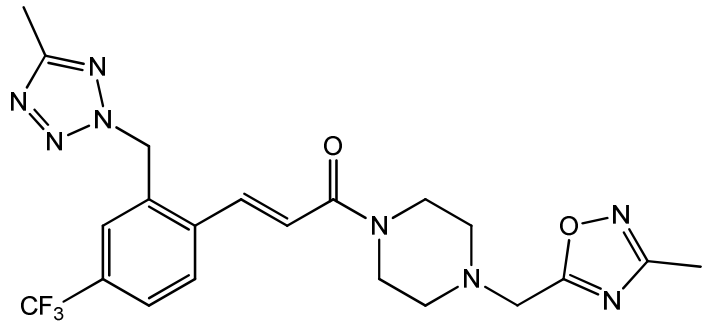
Ejemplo 87:
(R)-4-Fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)benzamide



Al ácido 4-fluorobenzoico (disponible comercialmente) en DCM se le añadió (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) (100 mg, 0,245 mmol) seguido de trietilamina (0,171 ml, 1,224 mmol). Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,171 ml, 0,294 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,30 min; [M+H]+ 531,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,84-7,71 (2H, mult), 7,48 (2H, mult), 7,28 (3H, MULT), 6,11 (2H, s), 4,71-4,12 (2H, mult), 3,17 (1H, ancho), 2,92-2,64 (5H, ancho mult), 2,41 (3H, s), 1,72 (4H, ancho).

Ejemplo 88:

(E)-1-(4-((3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E) terc-butil 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato T3P® 50% en EtOAc (2,94 ml, 5,00 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (1,3 g, 4,16 mmol), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (0,775 g, 4,16 mmol) y trietilamina (2,321 ml, 16,65 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

Paso 2: (E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

TFA (20 ml) se añadió a una solución de (E) terc-butilo 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato (1,82 g, 3,79 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Se añadió tolueno (50 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA;

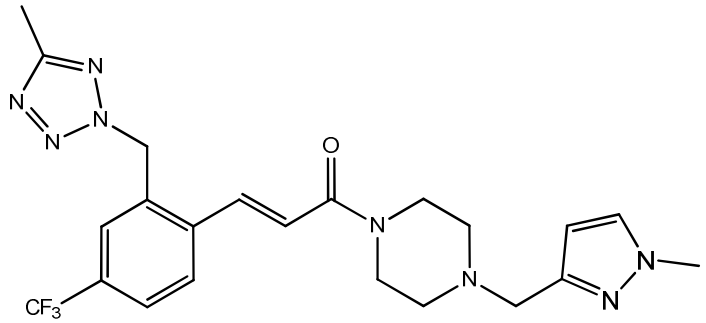
LC-MS: Rt 0,73 min; [M+H]+ 381,8, Método 2minLowpHv03

Paso 3: (E)-1-(4-((3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

A (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (350 mg, 0,708 mmol) y trietilamina se añadió 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (disponible comercialmente) (103 mg, 0,779 mmol) en DCM (5 ml) (0,395 ml,

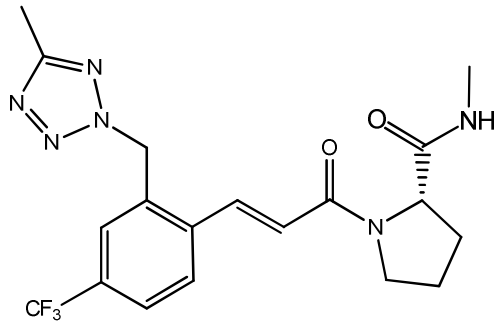
2,83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió más ácido 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (103 mg, 0,779 mmol) y se continuó agitando durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La porción orgánica se secó sobre una columna de separación de fases y el disolvente se concentró a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 3,51 min; [M+H]+ 477,4, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 89:
(E)-1-(4-((1-Metil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



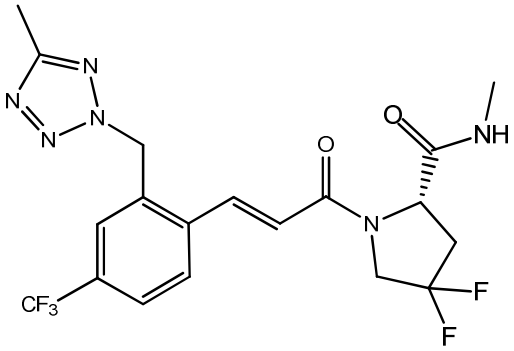
A (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 88, paso 2) (110 mg, 0,289 mmol) en metanol (2.621 ml) se añadió ácido acético (0,262 ml) y 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (disponible en el comercio) (47,8 mg, 0,434 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-picolina borano (49,0 mg, 0,463 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 2.16mins; [M+H]+ 475,4, Método 8minLowpHv01.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,07 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,75 (1H d,), 7,6 (1H, s), 7,24 (1H, s), 6.15 a 6.7 (3H, MULT), 3,79 (3H, s), 3,67-3,50 (4H, mult), 3,48-3,28 (4H, mult), 2,44-2,32 (7H, MULT).

Ejemplo 90:
(S,E)-N-Metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (disponible comercialmente); LC-MS: Rt = 1,12 min; [M+H]+ 423,3, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 91:
(S,E)-4,4-Difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidine-2-carboxamida



Paso 1: (S) terc-butil-4,4-difluoro 2-(metilcarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato
Al ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (disponible comercialmente) (442 mg, 1,759 mmol) y clorhidrato de metilamina (disponible comercialmente) (1,188 mg, 17,59 mmol) en DCM (3 ml) se añadió trietilamina (1,226 ml, 8,80 mmol) seguido de T3P® (50% en DMF) (2,054 ml, 3,52 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. EtOAc y se añadió agua a la mezcla de reacción y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación del cartucho. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente paso sin purificación adicional.
Paso 2: (S)-4,4-difluoro-N-metilpirrolidina-2-carboxamida

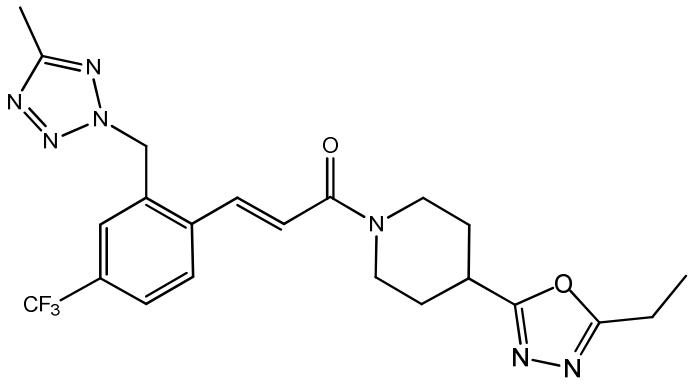
Para (S) terc-butilo se añadió 4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato de metilo (446 mg, 1,688 mmol) en DCM (5 ml) TFA (1,560 ml, 20,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: (S,E)-4,4-Difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidine-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-4,4-difluoro-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (paso 2);
LC-MS: Rt = 1,14 min; [M+H]+ 459,3, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 92:

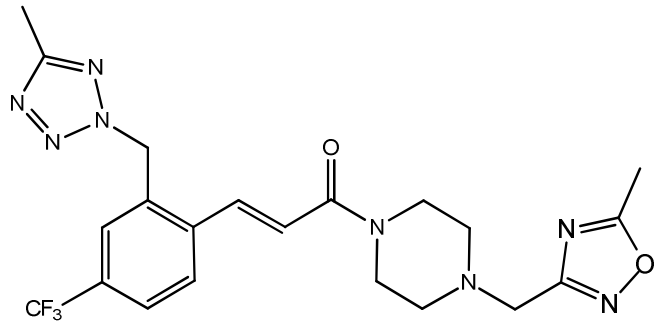
(E)-1-(4-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 2-etil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario IC);
LC-MS: Rt = 3,77 min; [M+H]+ 476,4, Método 8minLowpHv01.

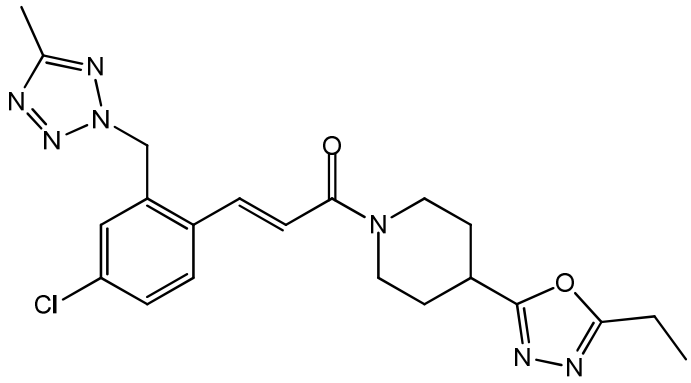
Ejemplo 93:

(E)-1-(4-((5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 5-metil-3-(piperazin-1-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,05 min; [M+H]+ 476,9, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 94:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-metil-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato
Se añadió T3P® (50% en DMF) (1,760 ml, 3,01 mmol) gota a gota a una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (700 mg, 2,51 mmol), metil piperidina-4-carboxilato (disponible comercialmente) (451 mg, 2,51 mmol) y trietilamina (1,400 ml, 10,05 mmol) en DCM (7 ml) y se la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto

mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,19 min; [M+H]+ 404,4, Método 2minLowpHv03.
Paso 2: ácido (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil) piperidin-4-carboxílico
Al (E)-metil-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato de etilo (829 mg, 2,053 mmol) en THF (8 ml) se añadió hidróxido de sodio 2M (3,08 mL, 6,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida dejando residuo acuoso. El residuo se diluyó con un volumen mínimo de EtOAc y la fase acuosa se acidificó a pH 1 usando HCl 1M (aq). El producto se extrajo utilizando DCM y se secó usando una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,06 min; [M+H]+ 390,4, Método 2minLowpHv03.
Paso 3: (E) terc-butil 2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbonil) hidracina carboxilato
Se añadió T3P® (50% en DMF) (1,321 ml, 2,262 mmol) gota a gota a una solución de ácido (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxílico (735 mg, 1,885 mmol), hidrazinacarboxilato de terc-butilo (disponible comercialmente) (249 mg, 1,885 mmol) y trietilamina (1,051 ml, 7,54 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se vertió en agua seguido de extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,14 min; [M+H]+ 504,5, Método 2minLowpHv03.
Paso 4: (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida
Para (E) terc-butil-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbonil) hidrazinacarboxilato (685 mg, 1,359 mmol) en DCM (12 ml) se añadió TFA (1,257 ml, 16,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA;

LC-MS: Rt = 0,89 min; [M+H]+ 405,5, Método 2minLowpHv03.

Paso 5: (E)-1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-N'-propionilpiperidin-4-carbohidrazida

Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,260 ml, 0,446 mmol) gota a gota a una solución de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (150 mg, 0,371 mmol), ácido propanoico (0,028 ml, 0,371 mmol) y trietilamina (0,259 ml, 1,857 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc formando una suspensión blanca. La solución se filtró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 0,98 min; [M+H]+ 460,5, Método 2minLowpHv03.

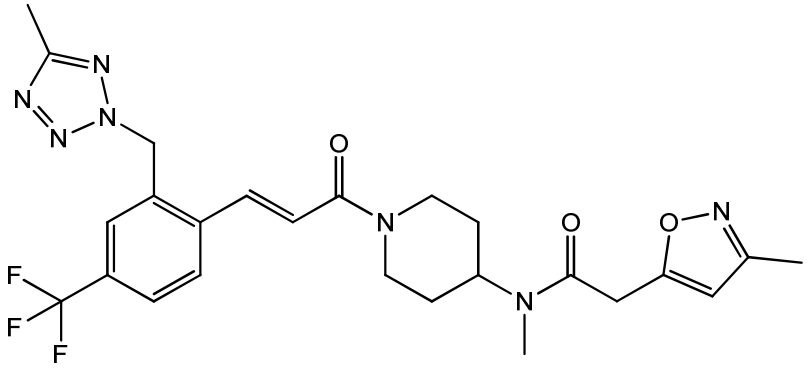
Paso 6: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Para (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-N'-propionil-4-piperidina (80 mg carbohidrazida , 0,174 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0,182 ml, 1,044 mmol), polímero de trifenilfosfina unida (3 mmol / g de carga) (124 mg, 0,261 mmol) y hexacloroetano (124 mg, 0,522 mmol) y la reacción mezcla se calentó a 45 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a vacío y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,15 min; [M+H]+ 442,4, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 95:

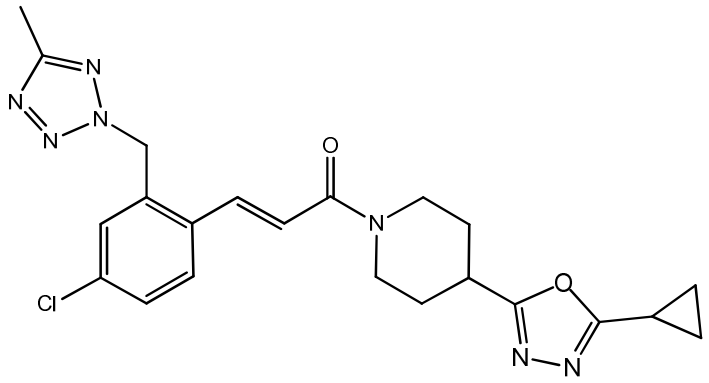
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-2-(3-metilisoxazol-5-il) acetamida



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-

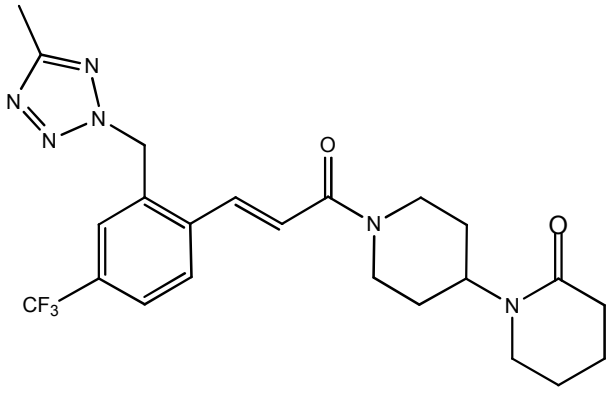
(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) y ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il) acético (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,20 min; [M+H]+ 532,4, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 96:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



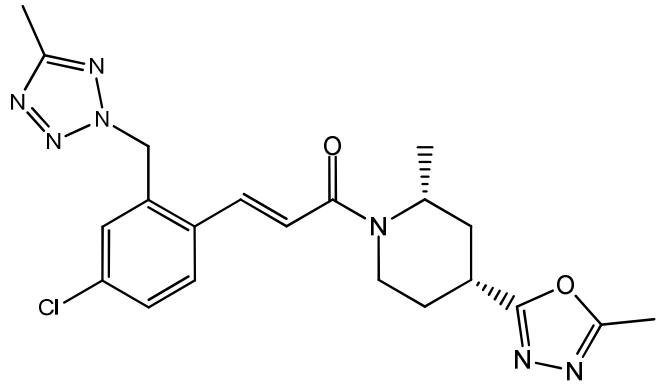
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 84 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2-ciclopropil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario IB);
LC-MS: Rt = 3,67 min; [M+H]+ 454,4, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 97:
(E)-1'-(3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)-[1,4'-bipiperidin]-2-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(2-2-il-5-metil-2H-tetrazol) metil)-4-(trifluorometil) fenil (() ácido acrílico y [1,4 '-bipiperidin]-2-ona (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 3,66 min; [M+H]+ 477,5, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 98:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2R,4R)-2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

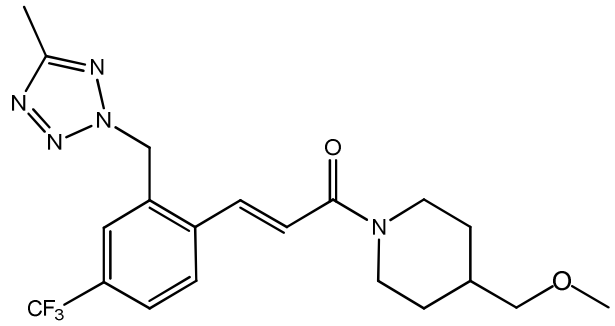


Una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 84 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2-metil-5-(2-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario J).

La separación quiral en las siguientes condiciones proporcionó el compuesto del título:
DETALLES DEL MÉTODO:
Columna: Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 um @ 35degC
Fase móvil: 50% de isopropanol / 50% de CO_2
Flujo: 10 mL / min
Detección: UV @ 220 nm
Sistema: Berger Minigram SFC1

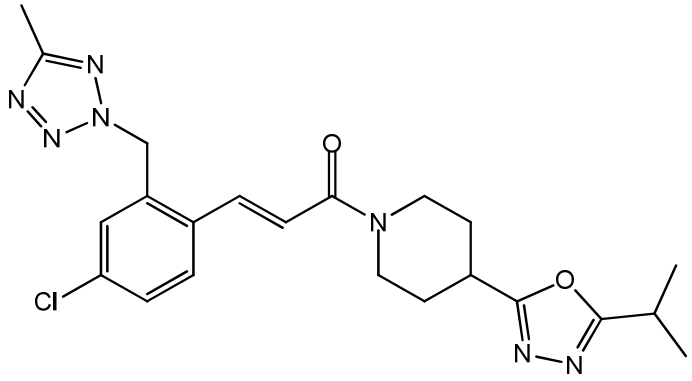
Segundo pico eluido: SFC tiempo de retención = 23,52 min
LC-MS: Rt = 3,48 min; [M+H]+ 442,3, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 99:
(E)-1-(4-(Metoximetil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico y 4-(metil metoxi) piperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 4,01 min; [M+H]+ 424,3, Método 8minLowpHv01.

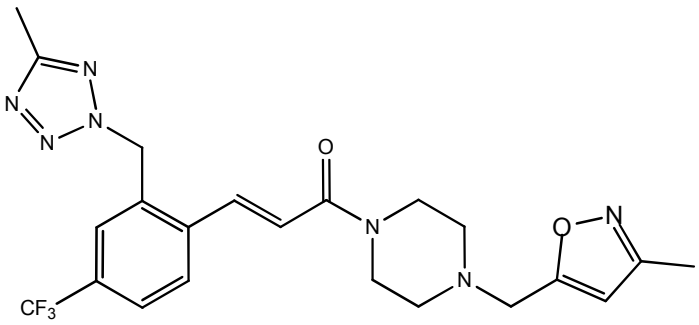
Ejemplo 100:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-N'-isobutyrilpiperidin-4-carbohidrazida
Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,260 ml, 0,446 mmol) gota a gota a una solución de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 94, paso 4) (150 mg, 0,371 mmol), ácido isobutírico (0,034 ml, 0,371 mmol) y trietilamina (0,259 ml, 1,857 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.
Paso 2: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

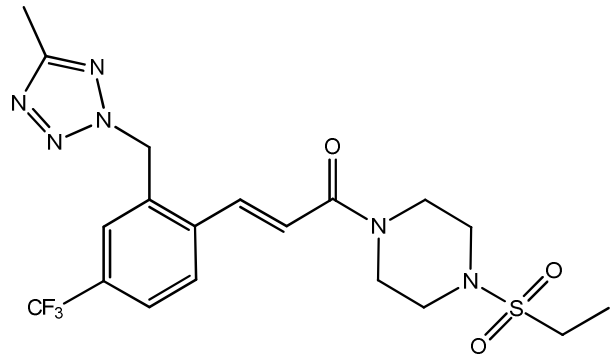
Para (E)-1-(3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) acriloil)-N'-piperidin-4 isobutirilo-carbohidrazida (176 mg , 0,371 mmol) en THF (6 ml) se añadió reactivo de Burgess (221 mg, 0,928 mmol) y se agitó a reflujo durante 3 h seguido por el reactivo adicional Burgess (221 mg, 0,928 mmol) y se agitó a reflujo durante otras 3 marido. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró bajo vacío. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título. Después, el producto bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,21 min; [M+H]+ 456,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 101:
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



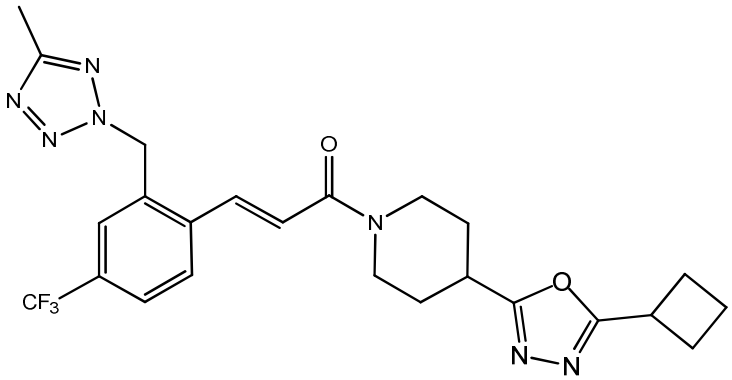
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 89 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 88, paso 2) y 3-metilisoxazol-5-carbaldehído (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,01 min; [M+H]+ 476,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 102:
(E)-1-(4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



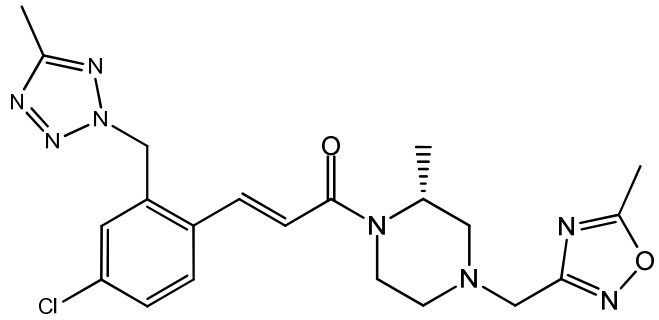
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 1-(etilsulfonil) piperazina;
LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 473,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 103:
(E)-1-(4-(5-Ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



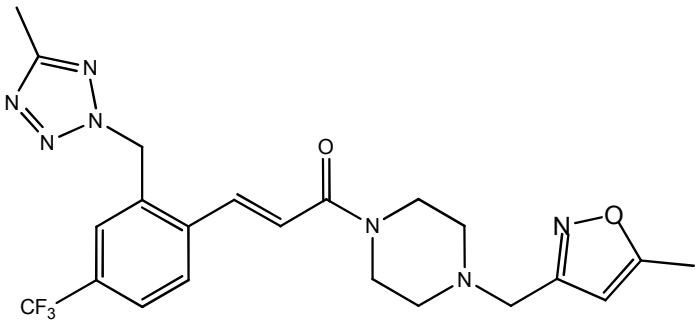
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 2-ciclobutil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario ID);
LC-MS: Rt = 4,03 min; [M+H]+ 502,4, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 104:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



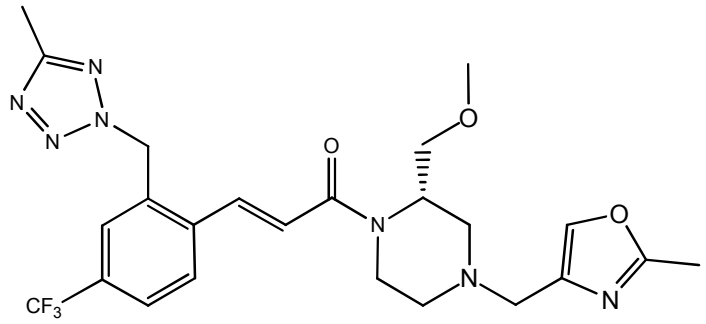
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y (R)-5-metil-3-((3-metil-piperazin-1-il) metil)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario K);
LC-MS: Rt = 1,09 min; [M+H]+ 457,5, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 105:
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



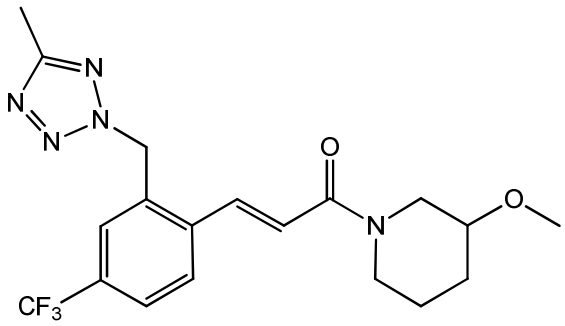
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 89 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 88, paso 2) y 5-metilisoxazol-3-carbaldehído (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 2,84 min; [M+H]+ 576,6, Método 8minLowpHv01

Ejemplo 106:
(S,E)-1-(2-(Metoximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



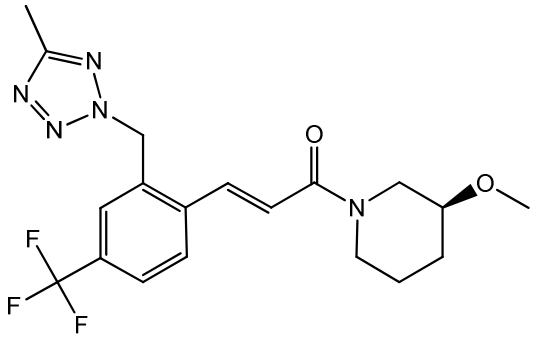
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-4-((3-(metoximetil) piperazin-1-il) metil)-2-metiloxazol (L Intermedio);
LC-MS: Rt = 2,58 min; [M+H]+ 521,3, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 107:
***rac*-(E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona**

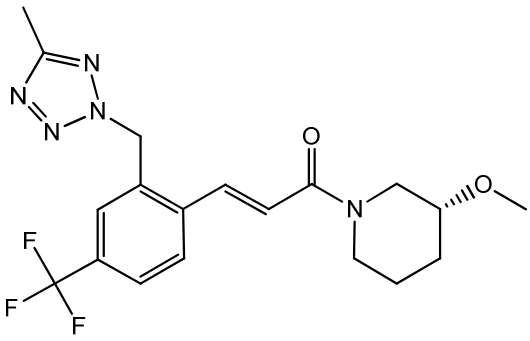


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 3-metoxipiperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,23 min; [M+H]+ 410,6, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 108a: ((R o S), E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona y el Ejemplo 108 ter: ((R o S), E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Estereoisómero (S)



Estereoisómero (R)

El rac-(E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 107) se purificó por separación quiral por SFC usando las siguientes condiciones:

DETALES DEL MÉTODO:
Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 um @ 35degC
Fase móvil: 25% metanol / 75% de CO_2
Flujo: 10 ml / min
Detección: UV @ 220 nm
Instrumento: Berger Minigram SFC2

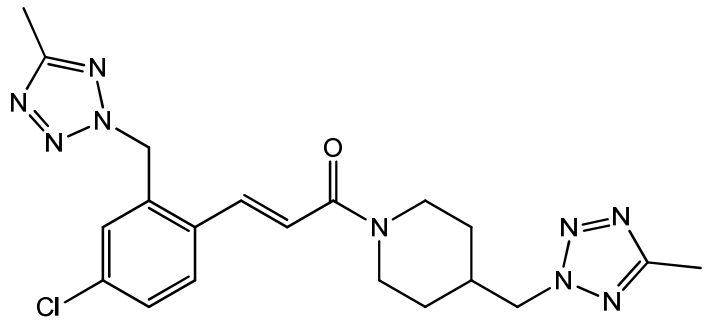
Ejemplo 108 ter: ((R o S), E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

<u>En primer pico eluido:</u>
SFC tiempo de retención 2,87 min
LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 409,8, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 108a: ((R o S), E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

<u>Segundo pico eluido:</u>
SFC tiempo de retención = 3,68 min
LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 409,8, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 109:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,



Paso 1: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,503 ml, 0,861 mmol) gota a gota a una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (200 mg, 0,718 mmol), piperidin-4-ilmetanol (disponible comercialmente) (83 mg, 0,718 mmol) y trietilamina (0,400 ml, 2,87 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre una mezcla saturado de salmuera y bicarbonato sódico (1: 1, 50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 0,94 min; [M+H]+ 376,4, Método 2minLowpHv03.

Paso 2: (E)-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) metil metanosulfonato

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona Se enfrió (1 g, 2,66 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ℃. Se añadió trietilamina (0,445 ml, 3,19 mmol) se añadió seguido por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,249 ml, 3,19 mmol). La reacción se agitó a 0 ℃ durante 3 h. Solución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y los extractos orgánicos se secaron sobre una fase de separación de la columna. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólicas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,17 min; [M+H]+ 454,2, Método 2minLowpHv03.

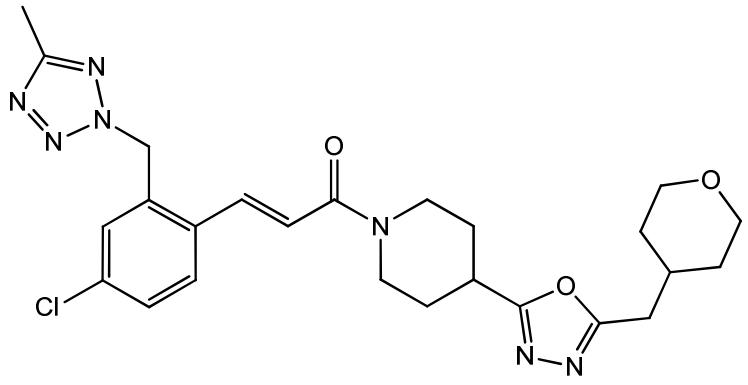
Paso 3: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Para 5-metil-2H-tetrazol (disponible comercialmente) (148 mg, 1,762 mmol) en DMF (4 ml) se añadió carbonato de cesio (574 mg, 1,762 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 5 minutos. (E)-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) metanosulfonato de metilo (400 mg, 0,881 mmol) en DMF (2 ml) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. La porción acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos se combinaron. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,19 min; [M+H]+ 442,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 110:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

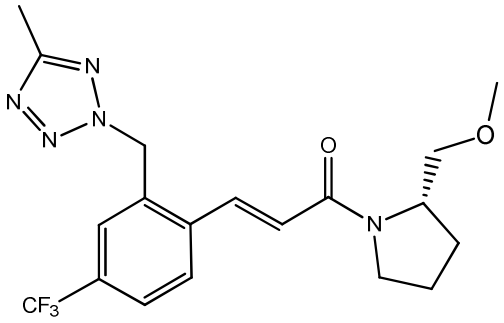


El compuesto del título se preparó por un método similar al Ejemplo 100 (pasos 1 y 2) a partir de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 94, paso 4) y ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acético (disponible comercialmente);

LC-MS: Rt = 1,15 min; [M+H]+ 512,6, Método 2minLowpHv03.

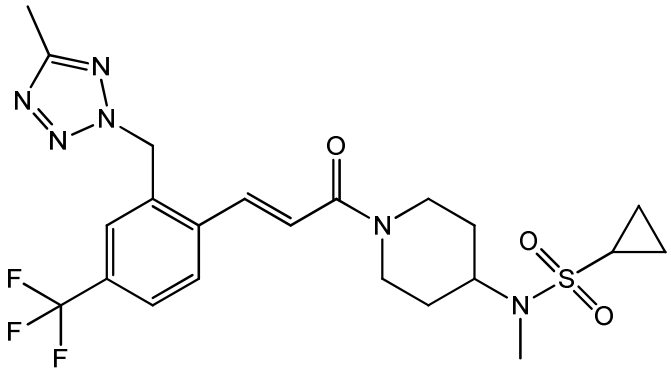
Ejemplo 111:

(S,E)-1-(2-(Metoximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-2-(metoximetil) pirrolidina (disponible comercialmente); LC-MS: Rt = 1,29 min; [M+H]+ 410,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 112:
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) ciclopropanosulfonamida

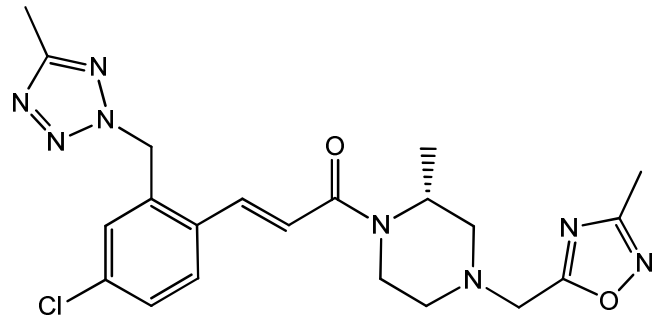


A la (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil)-1-(4-(metilamino) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) (131 mg, 0,294 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trietilamina (0,123 ml, 0,883 mmol) seguido de cloruro de ciclopropanosulfonil (disponible comercialmente) (0,060 ml , 0,589 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre una columna de separación de fases y el disolvente se separó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 513,6, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 114:

(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (R, E) terc-butil 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

T3P® (50% en DMF) (12,57 ml, 21,53 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (5 g, 17,94 mmol), (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de etilo (5,64 g, 17,94 mmol) y trietilamina (10,00 ml, 71,8 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-75% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1.36min; [M-100 + H] + 361,4, Método 2minLowpHv03.

Paso 2: (R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

TFA (40 ml) se añadió cuidadosamente a una solución de (R, E) terc-butilo 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (7,2 g, 15,62 mmol) en DCM (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró a presión reducida. La goma resultante se agitó vigorosamente en éter dietílico y se formó un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó en el horno de vacío durante 18 h para proporcionar el compuesto del título;

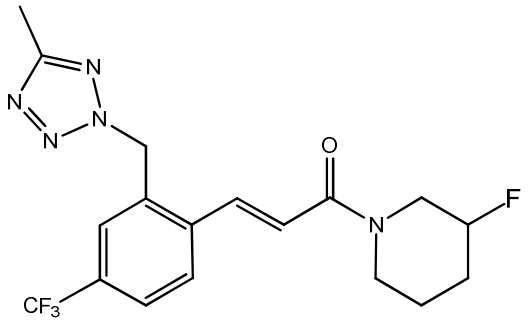
LC-MS: Rt 0,70 min; [M+H]+ 361,3, Método 2minLowpHv03.

Paso 3: (R, E) terc-butil 2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetato

Se añadió bromoacetato de terc-butilo (0,685 ml, 4,63 mmol) gota a gota a una mezcla de (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (2 g, 4,21 mmol) y carbonato de potasio (1,281 g, 9,27 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt 1,05 min; [M+H]+ 475,5, Método 2minLowpHv03
Paso 4: ácido (R,E)-2-(4-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acético
TFA (25 ml) se añadió a una solución de (R, E) terc-butilo 2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetato (1,4 g, 2,95 mmol) en DCM (25 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título;
LC-MS: Rt 0,85 min; [M+H]+ 419,4, Método 2minLowpHv03.
Paso 5: (Z)-N'-(2-((R)-4-((E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetoxi)acetimidamida
Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,418 ml, 0,716 mmol) gota a gota a una solución de (R,E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetic ácido (250 mg, 0,597 mmol), N-hidroxiacetimidamida (disponible comercialmente) (44,2 mg, 0,597 mmol) y trietilamina (0,333 ml, 2,387 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,84 min; [M+H]+ 475,6, Método 2minLowpHv03.
Paso 6: (R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
A (Z)-N'-(2-((R)-4-((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetoxi)acetimidamide (140 mg, 0,295 mmol) en tolueno (5 ml) se

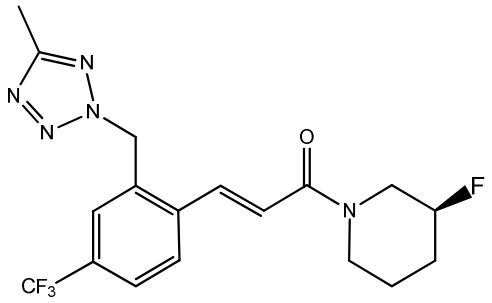
añadió una espátula de tamices moleculares y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a vacío y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,14 min; [M+H]+ 457,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 115:
***rac*-(E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona**

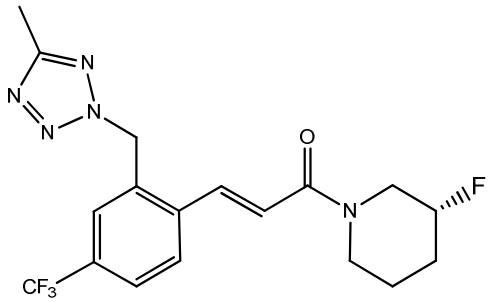


Una mezcla racémica del compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-) ácido acrílico (Intermediario AB) y 3-fluoropiperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,26 min; [M+H]+ 398,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 115a: ((R o S), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona y el Ejemplo 115b: ((R o S), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Estereoisómero (S)



Estereoisómero (R)

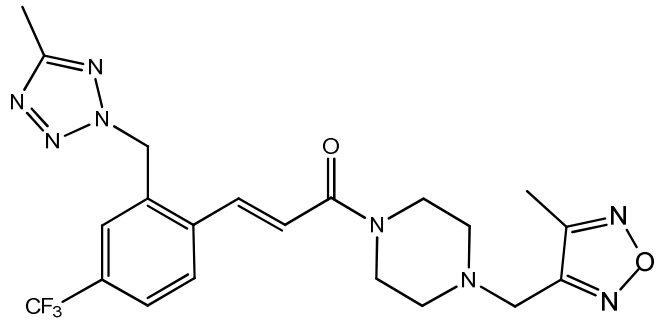
La (E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 115) racémica (219 mg, 0,551 mmol) se purificó por SFC en las siguientes condiciones:

DETALLES DEL MÉTODO:
Columna: Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 um @ 35degC
Fase móvil: 50% de isopropanol / 50% de CO_2
Flujo: 10 mL / min
Detección: UV @ 220 nm
Sistema: Berger Minigram SFC1

Ejemplo 115a: ((R o S), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
Segundo pico eluido:
SFC tiempo de retención = 3,16 min
LC-MS: Rt = 1,26 min; [M+H]+ 398,5, Método 2minLowpHv03.

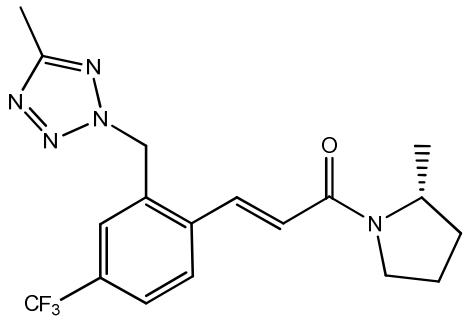
Ejemplo 115b: ((R o S), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
En primer pico eluido:
SFC tiempo de retención = 3,04 min
Pico 1 = 103 mg (3,04 minutos)
LC-MS: Rt = 1,26 min; [M+H]+ 398,6, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 116:
(E)-1-(4-((4-Metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



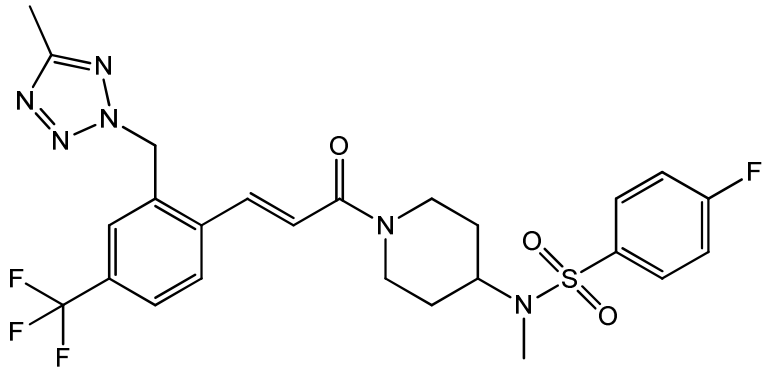
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)-1,2,5-oxadiazol (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 3,79 min; [M+H]+ 477,3, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 117:
(R,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



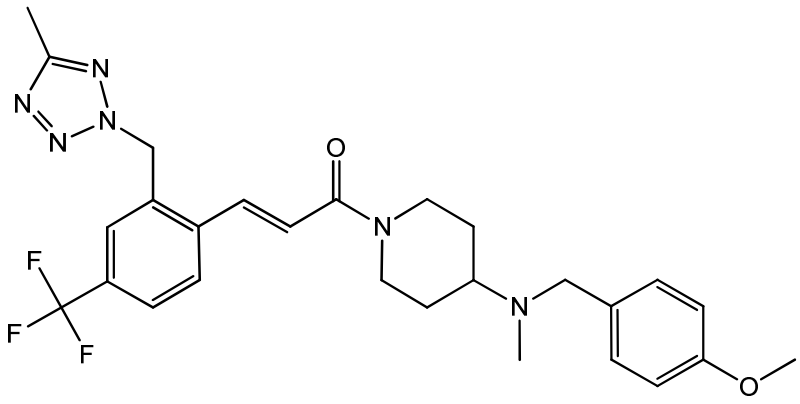
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (R)-2-metilpirrolidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,29 min [M+H]+ 379,8, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 118:
(E)-4-Fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)bencenosulfonamida



A (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) (131 mg, 0,294 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trietilamina (0,123 ml, 0,883 mmol) seguido de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (disponible comercialmente) (115 mg, 0,589 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con agua y la porción orgánica se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,38 min; [M+H]+ 567,3, Método 2minLowpHv03.

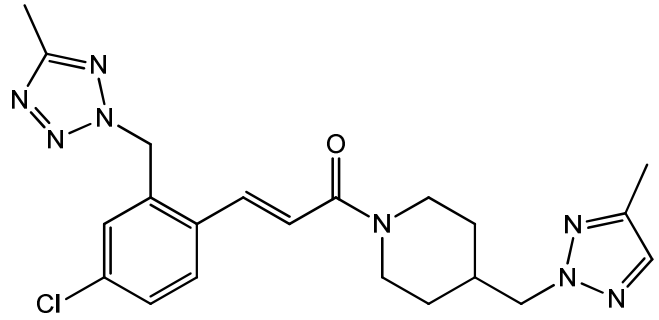
Ejemplo 119:
(E)-1-(4-((4-Metoxibenzil)(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 89 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-

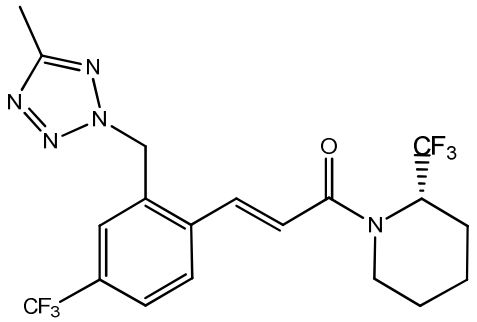
(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) y 4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 0,91 min; [M+H]+ 529,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 120:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



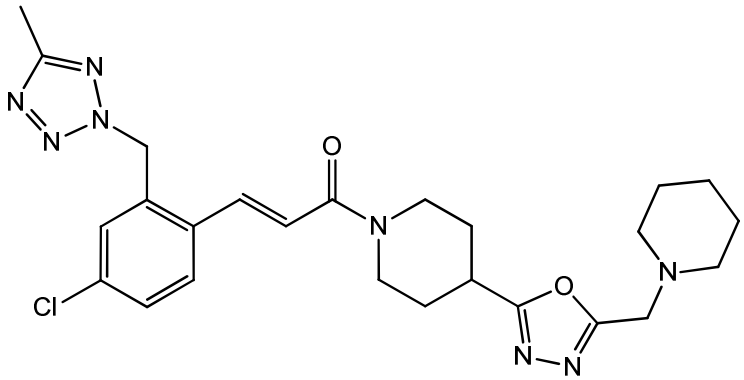
Al 4-metil-1H-1,2,3-triazol (disponible comercialmente) (128 mg, 1,536 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (66,5 mg, 1,664 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. (E)-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) metanosulfonato de metilo (Ejemplo 109, paso 2) (se añadió 581 mg, 1,280 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en EtOAc y se lavó con exceso de agua, salmuera y se secó sobre un separador de fases. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido por 10% de metanol en EtOAc proporcionó el compuesto del título;
LCMS: rt = 1.23mins; [M+H]+ 441,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 121:
(S,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



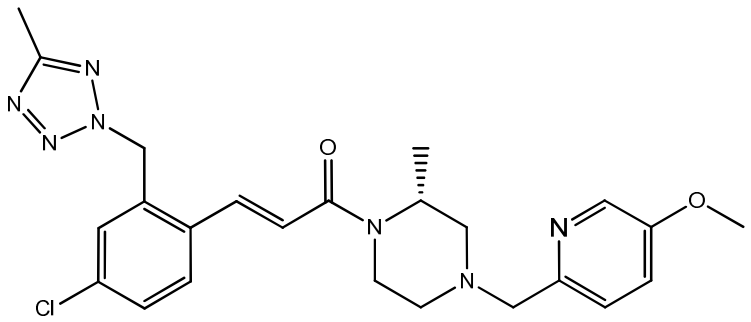
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-2-(trifluorometil) piperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,45 min; [M+H]+ 448,2, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 122:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al Ejemplo 100 (pasos 1 y 2) a partir de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 94, paso 4) y ácido 2-(piperidin-1-il) acético (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 0,78 min; [M+H]+ 511,4, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 123:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (R, E) terc-butil 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

Para (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (1,29 g, 4,63 mmol) en NMP (15 ml) se añadió HATU (2,112 g, 5,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. (R) terc-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato de metilo (0,927 g, 4,63 mmol) se añadió seguido de DIPEA (1,617 ml, 9,26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se lavó con agua, solucion saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,23 min; [M+H]+ 461,3, Método 2minLowpH.

Paso 2: (R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Para (R, E) terc-butilo 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazine-1-carboxilate (2,1 g, 4,56 mmol) en DCM (22 ml) se añadió TFA (4,21 ml, 54,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 2,40 min; [M+H]+ = 361,6, Método 10minLowpH.

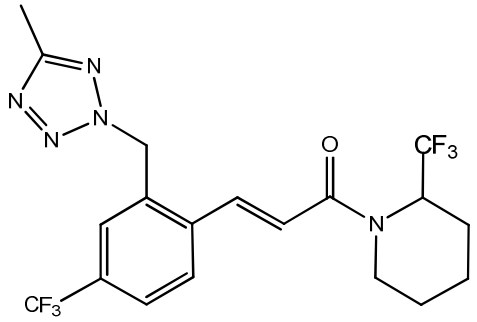
Paso 3: (R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó usando un método similar al del Ejemplo 89 a partir de (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (paso 2) y 5-metoxipicolinaldehído (disponible comercialmente);

LC-MS: Rt = 3.04mins; [M+H]+ 482,6, Método 10minLowpH.

Ejemplo 124:

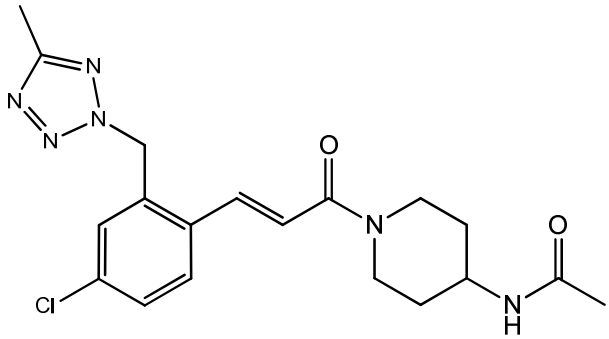
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preapred por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 2-(trifluorometil) piperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,47 min; [M+H]+ 448,2, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 125:

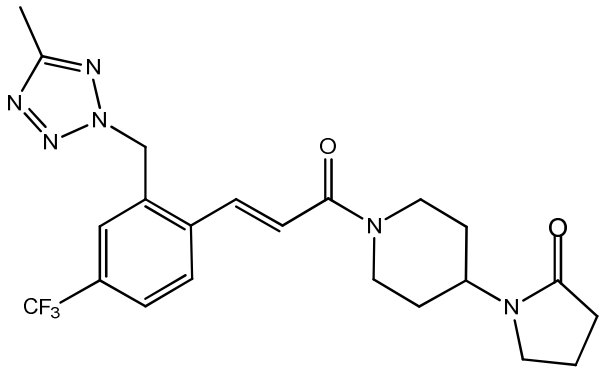
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetamida



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y N-(piperidin-4-il) acetamida (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 0,97 min; [M+H]+ 403,3, Método 2minLowpH.

Ejemplo 126:

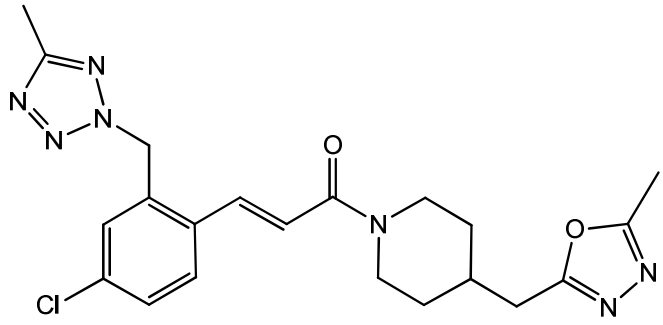
(E)-1-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) pirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 1-(piperidin-4-il) pirrolidin-2-ona (disponible comercialmente); LC-MS: Rt = 3,55 min; [M+H]+ 463,4, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 127:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetato

Al ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (700 mg, 2,51 mmol) en NMP (10 ml) se añadió HATU (1,146 mg, 3,01 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. 2-(piperidin-4-il) acetato de etilo (disponible comercialmente) (430 mg, 2,51 mmol) se añadió seguido de DIPEA (1,316 ml, 7,54 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron

con agua, solucion saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron sobre una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,19 min; [M+H]+ 432,6, Método 2minLowpH.

Paso 2: ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acético

Al (E) etil 2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetato (813 mg, 1,882 mmol) en THF (9 ml) se añadió hidróxido de sodio 2M (2,82 mL, 5,65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se basificó a pH 14 usando hidróxido de sodio 2M y la solución acuosa resultante se lavó con EtOAc. La porción acuosa se acidificó a pH 1 utilizando HCl 1M y el sólido resultante se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre una columna de fase que separa y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,99 min; [M+H]+ 404,4, Método 2minLowpH.

Paso 3: (E)-N'-acetil-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetohidrazida

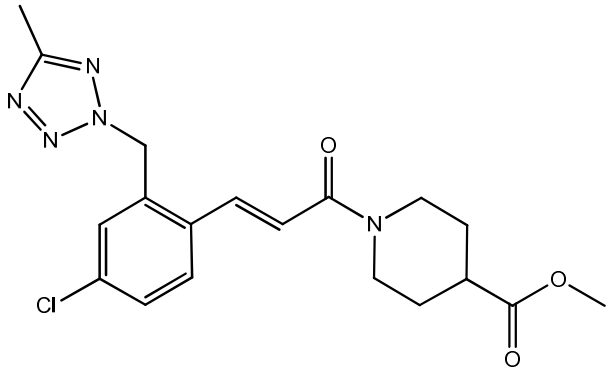
Para (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acético (200 mg, 0,495 mmol) en NMP (3 ml) se añadió HATU (226 mg, 0,594 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Acetohidrazida (36,7 mg, 0,495 mmol) se añadió seguido de DIPEA (0,259 ml, 1,486 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en agua seguido de adición de EtOAc momento en el que precipitó un producto. El sólido se recogió por filtración a vacío para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,89 min; [M+H]+ 460,6, Método 2minLowpH.

Paso 4: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

A (E)-N'-acetil-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetohidrazide (150 mg, 0,326 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0,342 ml, 1,957 mmol), trifenilfosfina unida a polímero (233 mg, 0,489 mmol) y hexacloroetano (232 mg, 0,978 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido por 10% de metanol en EtOAc proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,02 min; [M+H]+ 442,6, Método 2minLowpH.

Ejemplo 128:

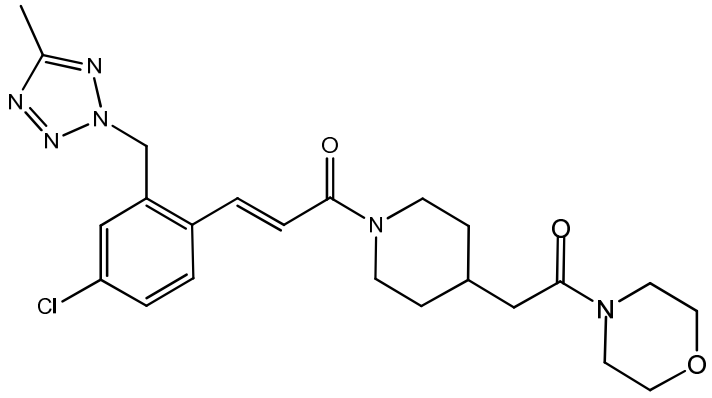
(E)-metil-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el protocolo para el Ejemplo 123, paso 1;
LC-MS: Rt = 1,08 min; [M+H]+ 404,6, Método 2minLowpH.

Ejemplo 129:

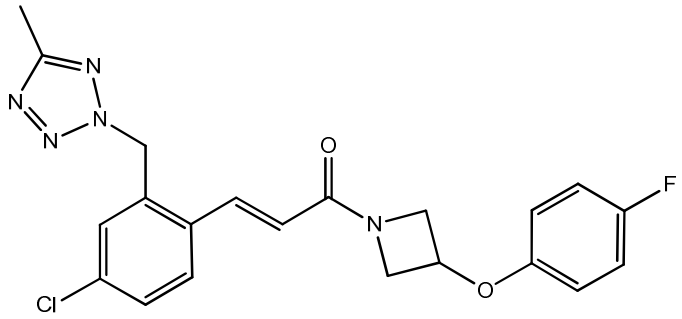
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-morpholino-2-oxoetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Al ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acético (Ejemplo 127 paso 2) (100 mg, 0,248 mmol) en NMP (2 ml) se añadió HATU (113 mg, 0,297 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Morfolina (0,022 ml, 0,248 mmol) se añadió seguido de DIPEA (0,130 ml, 0,743 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se

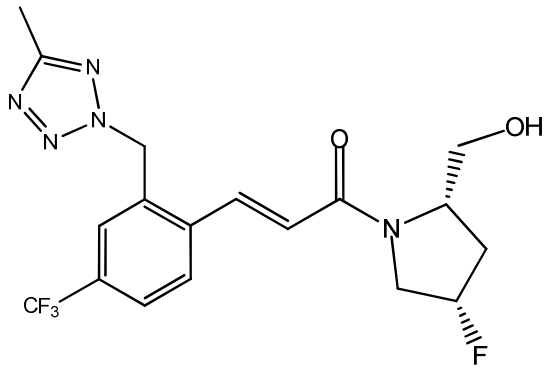
lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron sobre una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido por 10% de metanol en EtOAc proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 3,99 min; [M+H]+ 473,7, Método 10minLowpH.

Ejemplo 130:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-fluorofenoxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona



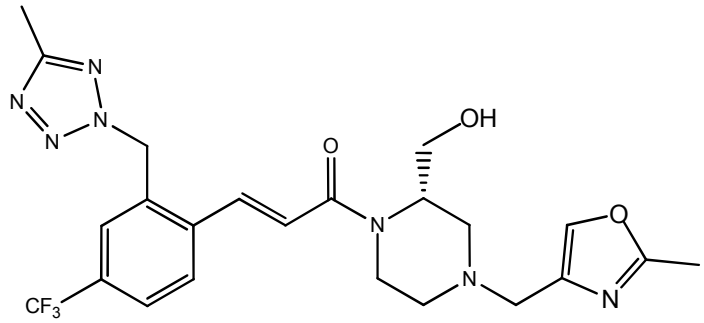
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 123 paso 1 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,21 min; [M+H]+ 428,1, Método 2minLowpH.

Ejemplo 131:
(E)-1-((2S,4S)-4-Fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Al ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) (250 mg, 0,801 mmol) en NMP (HATU 2 ml) se añadió (365 mg, 0,961 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. ((2S, 4S)-4-fluoropirrolidin-2-il) metanol (disponible comercialmente) (95 mg, 0,801 mmol) se añadió seguido de DIPEA (0,420 ml, 2,402 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,11 min; [M+H]+ 414,2, Método 2minLowpHv03.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,11-7,94 (1H, MULT), 7,91-7,75 (3H, MULT), 7,17-6,91 (1H, MULT), 6,11 (2H, s), 5,49-5,23 (1H , MULT), 5,10-4,85 (1H, MULT), 4,38-4,18 (1H, MULT), 4,00-3,73 (2H, mult), 3,53-3,36 (2H, mult), 2,42 (3H, s), 2,36-2,12 (2H, mult).

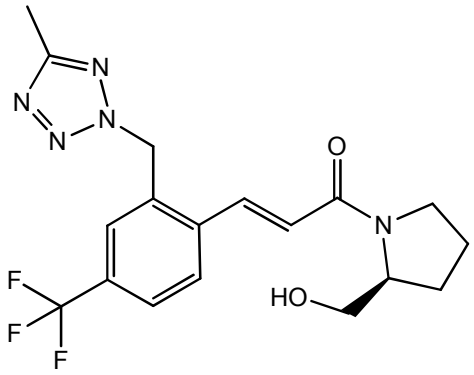
Ejemplo 132:
(S,E)-1-(2-(Hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (S, E)-terc-butilo 3-(hidroximetil)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato,
Para (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) en NMP (1,5 ml) se añadió HATU (146 mg, 0,384 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. (S) terc-butil 3-(hidroximetil) piperazina-1-carboxilato de etilo (69,3 mg, 0,320 mmol) se añadió seguido de DIPEA (0,168 ml, 0,961 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los

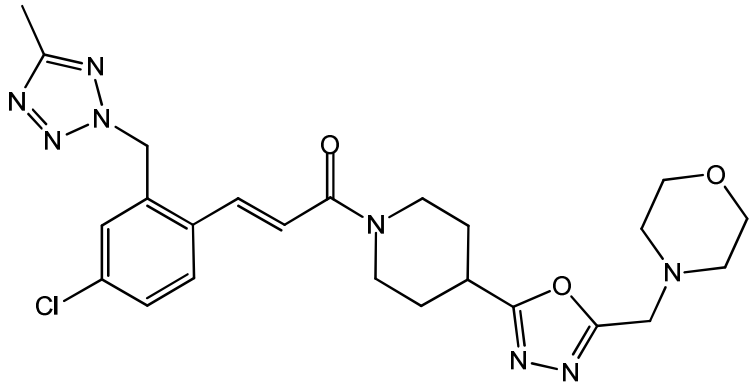
orgánicos se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,30 min; [M+H]+ 511,3, Método 2minHighpHv03.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,12-7,98 (1H, MULT), 7,90-7,72 (3H, MULT), 7,22 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4,90 (1H, br), 4,56-3,74 (4H, mult), 3,45 (2H, br), 3,06-2,74 (mult 3H), 2,42 (3H, s), 1,42 (9H, s).
Paso 2: (S,E)-1-(2-(Hidroximetil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
Al (S, E)-terc-butilo 3-(hidroximetil)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato (383 mg, 0,750 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (0,694 ml, 9,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,75 min; [M+H]+ 411,0, Método 2minLowpHv03.
Paso 3: (S,E)-1-(2-(Hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
A la (S,E)-1-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (487 µl, 0,244 mmol) en metanol (443 µl) se añadió ácido acético (44,3 µl) y 2-metiloxazol-4-carbaldehído (disponible en el comercio) (27,1 mg, 0,244 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-picolina borano (41,3 mg, 0,390 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS 2: Rt = 0,85 min; [M+H]+ 506,4, Método 2minLowpHv03.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,11-7,96 (mult 1H), 7,88-7,66 (4H, mult), 7,21 (1H, d), 6.1 (2H, s), 4,86-4,66 (1H, mult), 4,54-3,90 (2H, mult), 3,77-3,49 (2H, mult), 3,45-3,44 (2H, br), 3,00-2,73 (2H, mult), 2,41 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,10-1,86 (3H, mult).

Ejemplo 133:
(S,E)-1-(2-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



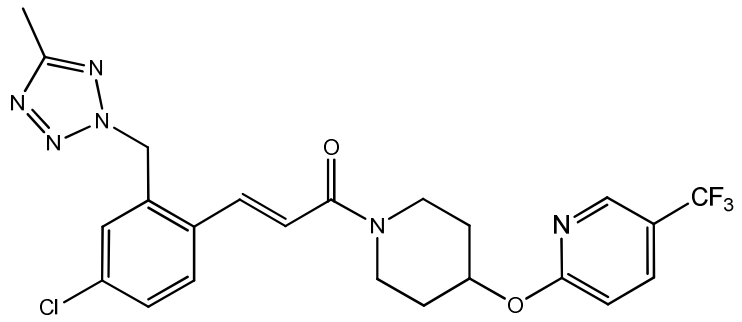
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 129 a partir de (E)-3--ácido acrílico (2 ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) (Intermediario AB) y (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,15 min; [M+H]+ 396,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 134:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(mofolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 127 pasos 1-4 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y metil piperidina-4-carboxilato;
LC-MS: Rt = 0,86 min; [M+H]+ 513,5, Método 2minLowpH.

Ejemplo 135:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Al ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (1 g, 3,59 mmol) en NMP (16 ml) se añadió HATU (1,637 g, 4,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Piperidin-4-ol (comercialmente disponible) (0,363 g, 3,59 mmol) se añadió seguido de DIPEA (1,253 ml, 7,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron sobre una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,92 min; [M+H]+ 362,2, Método 2minLowpH.

Paso 2: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El azodicarboxilato de trifenilfosfina unido a polímero (461 mg, 1,382 mmol) en DCM (5,528 l) a 0 °C se añadió di-terc-butilo (255 mg, 1,106 mmol) seguido de 5-(trifluorometil) piridin-2-ol (comercialmente disponible) (45,1 mg, 0,276 mmol) y (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (100 mg, 0,276 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a vacío y el disolvente se eliminó a presión reducida. TFA (1 ml) se añadió al filtrado y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó en DCM y se lavó con HCl (1M). La porción orgánica se secó sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones:

Prep Run 50-98% pH bajo Gradiente 8.5min UV único desencadenante
Waters Sunfire C18, 150 x 30 mm, 5 mic

A = 0,1% de TFA en agua, B = 0,1% de TFA en MeCN

0.0-0.5min 50% B 30 ml / min

0.5-1.0min 50% B 30-50 ml / min

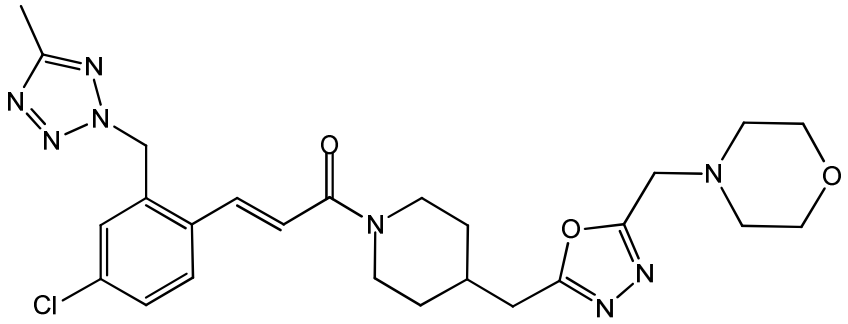
1.0-7.25min 50-98% de B, 7.25-8.3min 98% de B, 8.3-8.5min98-50% B 50 ml / min

Las fracciones del producto se concentraron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 5.85mins; [M+H]+ 507,6, Método 10minLowpH.

Ejemplo 136:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(morpholinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



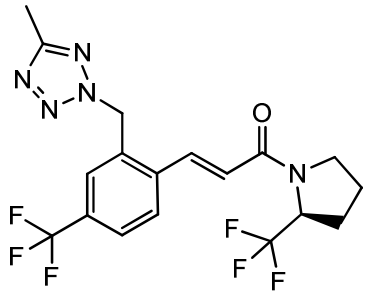
El compuesto del título se preparó por un método similar al Ejemplo 127 (pasos 3 y 4) a partir de ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acético

(Ejemplo 127, paso 2) y 2-morfolinoacetohidrazida (disponible comercialmente);

LC-MS: Rt = 3,5 min; [M+H]+ 527,3, Método 10minLowpH.

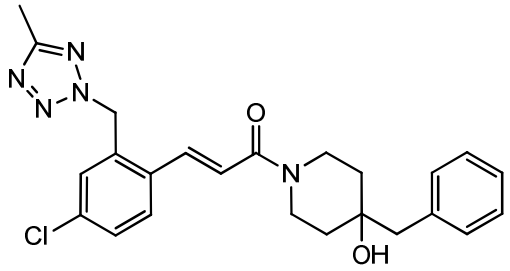
Ejemplo 137:

(S,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



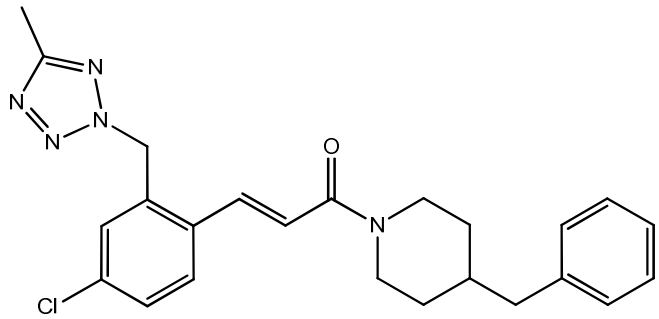
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 123, paso 1 a partir de ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico ácido (Intermediario AB) y (S)-2-(trifluorometil) pirrolidina (disponible comercialmente); LC-MS: Rt = 1,15 min; [M+H]+ 396,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 138:
(E)-1-(4-Benzil-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona-NORTE



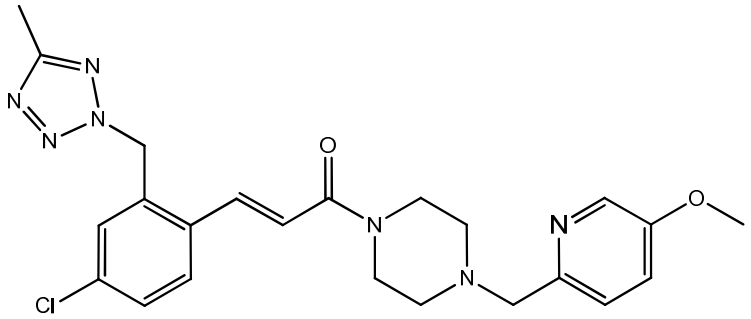
Al 4-bencilpiperidin-4-ol en DMA (1 ml) se añadió trietilamina (30 µl, 0,200 mmol) seguido de una solución pre-agitada de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil 2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (0,1 mmol) y HATU (0,120 mmol) en DMA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se secó a alto vacío. DMSO (1 ml) se añadió al residuo y la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,19 min; [M+H]+ 452,18, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 139:
(E)-1-(4-Benzilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 138 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 4-bencilpiperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,37 min; [M+H]+ 436,2, Método 2minLowpH.

Ejemplo 140.1:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 4-acriloilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo
al piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,37 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de acriloílo (0,512 ml, 6,44 mmol) y DIPEA (1,875 mL, 10,74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la habitación la temperatura. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de cloruro amónico y el producto se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.
Paso 2: (E) 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo
Al 2-(2-bromo-5-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol (Intermediario A, paso 1) (1 g, 3,48 mmol) y 4-acriloilpiperazin 1-carboxilato de terc-butil (0,836 g, 3,48 bis mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno se añadió tri (terc-butilfosfina) paladio (0) (0,177 g, 0,348 mmol) y trietilamina (0,969 ml, 6,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se añadió en agua y se extrajo con EtOAc: Et2O (400 ml: 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión

reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1.22mins; [M+H]+ 447,3, Método 2minLowpH.

Paso 3: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-(piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

Al (E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato terc-butil (477 mg, 1,067 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,493 ml, 6,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una porción adicional de TFA (0,493 ml, 6,40 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,94 min; [M+H]+ 347,2, Método 2minLowpH.

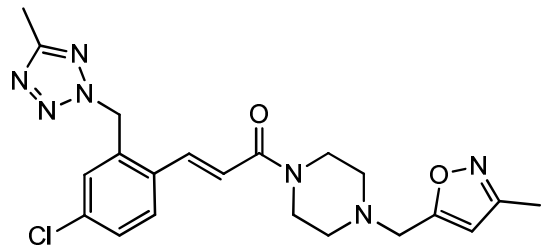
Paso 4: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A la (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-(piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona (750 mg, 2,163 mmol) en metanol (19,700 ml) se añadió ácido acético (1,970 ml) y 5-metoxipicolinaldehido (disponible comercialmente) (445 mg, 3,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-picolina borano (367 mg, 3,46 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 2,84 min; [M+H]+ 468,6, Método 10minLowpH.

Ejemplo 140,2-140,9

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 140.1 a partir de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-(piperazin 1-il) prop-2-en-1-ona (Ejemplo 140.1 paso 3) y el aldehído apropiado disponible en el mercado:

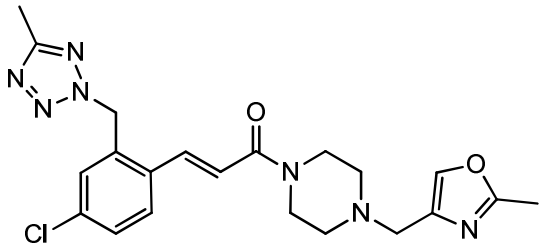
Ejemplo 140.2:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,06 min; [M+H]+ 442,3, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.3:

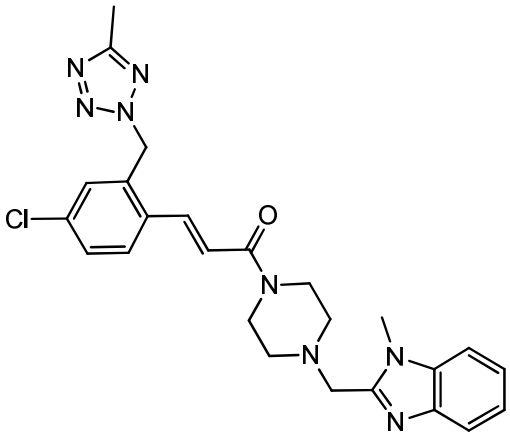
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 0,71 min; [M+H]+ 442,5, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.4:

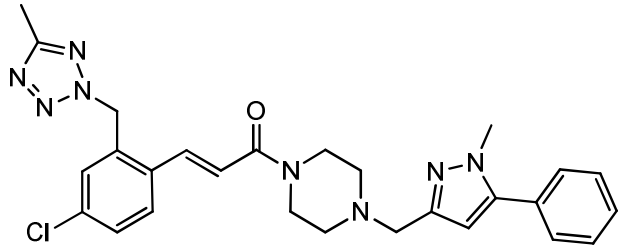
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,13 min; [M+H]+ 491,3, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.5:

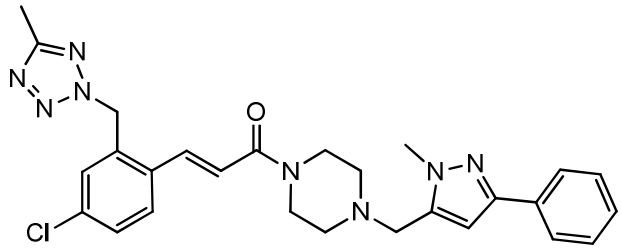
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,20 min; [M+H]+ 516,22, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.6:

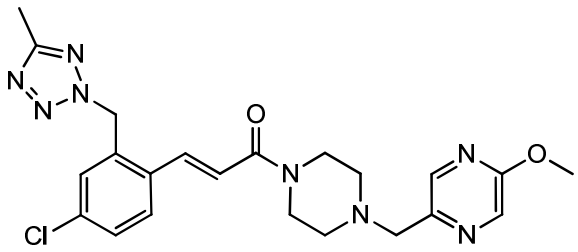
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 517,3, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.7:

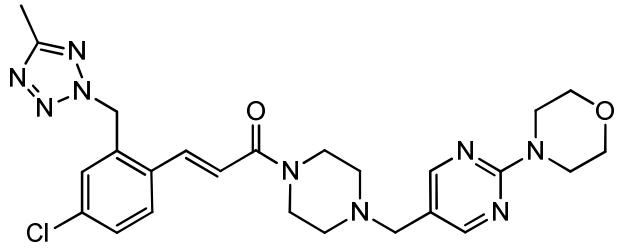
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipirazin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,09 min; [M+H]+ 468,18, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.8:

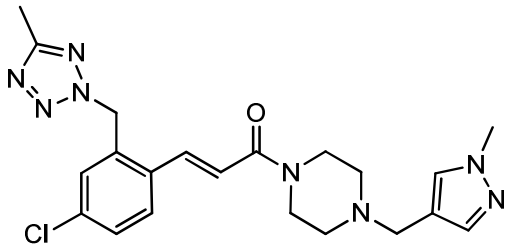
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-morpholinopirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,10 min; [M+H]+ 524,3, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.9:

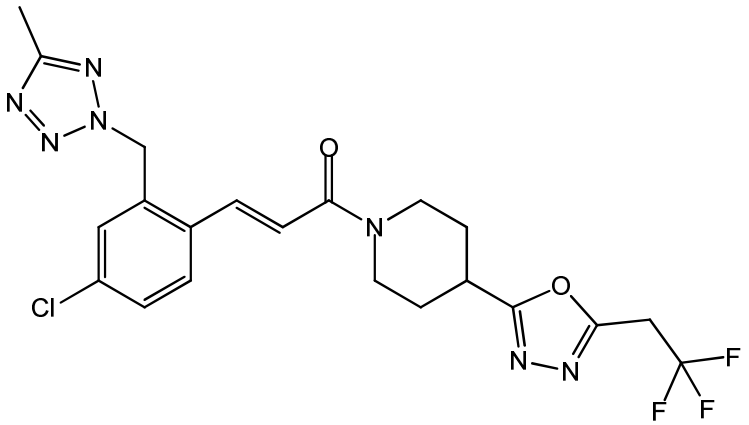
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 0,69 min; [M+H]+ 441,5, Método 2minLowpHv01.

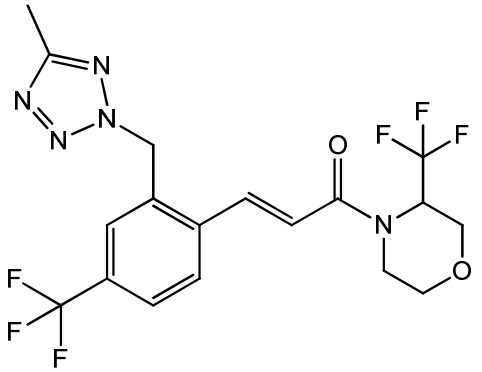
Ejemplo 141:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



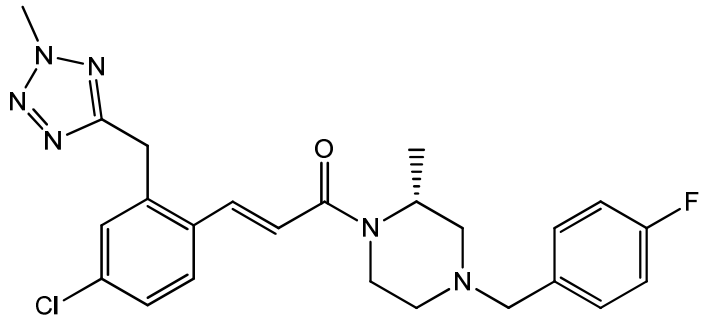
El compuesto del título se preparó por un método similar al Ejemplo 100 (pasos 1 y 2) a partir de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 94, paso 4) y ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,22 min; [M+H]+ 496,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 142:
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(trifluorometil)morpholino)prop-2-en-1-ona



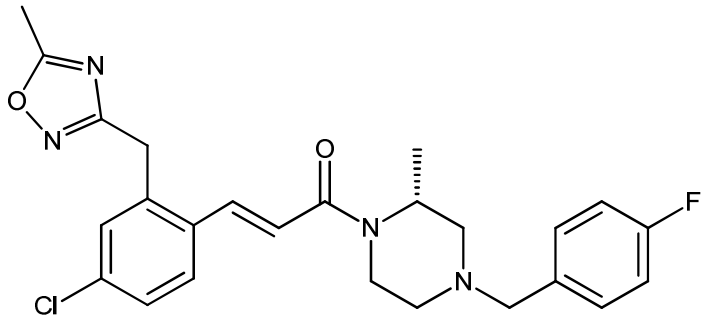
Al ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) (200 mg, 0,641 mmol) en DCM (4 ml) se añadió 1 gota de DMF seguido de cloruro de oxalilo (0,067 ml, 0,769 mmol) gota a gota. La solución se agitó durante 15 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con DCM (4 ml) y se añadió gota a gota trietilamina en exceso seguido de 3-(trifluorometil) morfolina (123 mg, 0,641 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y los extractos orgánicos se secaron sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,30 min; [M+H]+ 450,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 143:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



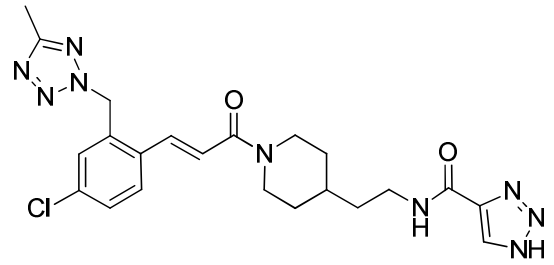
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 a partir de (R)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metil-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario GA) y 5-(2-bromo-5-clorobencil)-2-metil-2H-tetrazol (Intermediario M);
LC MS: Rt 0,88 min; MS m / z 469,5, 471,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Ejemplo 144:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 a partir de 3-(2-bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (Intermediario N) y (R)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metil-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario GA);
LCMS: Rt 0,90 min; MS m / z 469,5, 471,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Ejemplo 145:
(E)-N-(2-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamida



Paso 1: (E) (2-(1-(3-(4-cloro-2-((etil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)) carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butil 2-(piperidin-4-il) carbamato de etilo (500 mg, 2,190 mmol), ((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2 il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (600 mg, 2,2 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 8,6 mmol) en DCM (20 ml) se añadió T3P®, solución al 50% en EtOAc (2,5 ml, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Además T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,25 ml, 0,43 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavaron con solución acuosa 2 M de NaOH. La capa de DCM se separó, se secó (MgSO4) y se concentró a vacío.El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25-100% en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título (1,03 g).

LC-MS: Rt = 1,23 min; [M+H]+ 489,3 y 491,5 Método 2minLowpHv01

Paso 2: (E)-1-(4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona

Una solución de (E) terc-butilo (2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) etil) carbamato (Ejemplo 145, paso 1) (550 mg, 1,13 mmol) en TFA (5 ml, 65 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se re-disolvió en DCM y se lavó con solución de NaOH 2M. La capa de DCM se separó, se secó (MgSO4) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (428 mg).

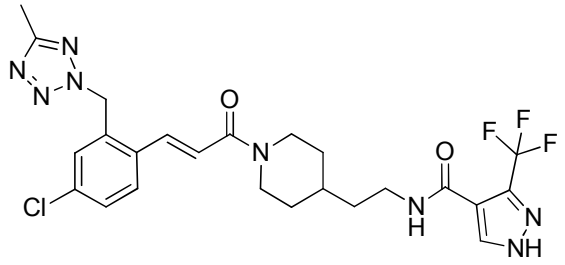
LC-MS: Rt = 0,70 min; [M + H] 389,3 391,3 y; Método 2minLowpHv01

Paso 3: (E)-N-(2-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

A una solución de (E)-1-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 145, paso 2) (53 mg, 0,136 mmol), DIPEA (0,095 ml, 0,545 mmol) y 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (17 mg, 0,150 mmol) en DMF (2 ml) se añadió T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,159 ml, 0,273 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua (0,5 ml) y

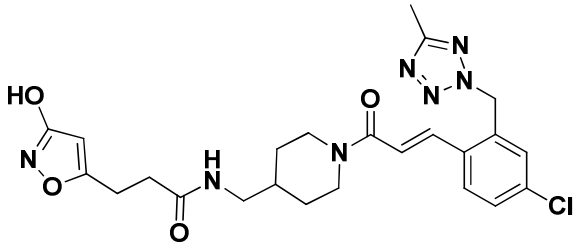
la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título.
LC-MS: Rt 1,01 min; [M+H]+ 484,6 Método 2minLowpHv01

Ejemplo 146:
(E)-N-(2-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Ejemplo 146 se preparó por un método similar al del Ejemplo 145 a partir de (E)-1-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 145, paso 2) y el ácido disponible comercialmente.
LC-MS: Rt 1,10 min; MS m / z 551,6 (M + H) +; Método 2minLowpHv01

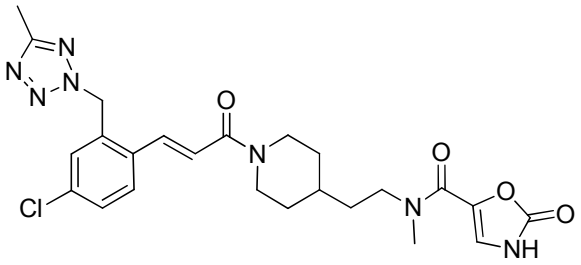
Ejemplo 147:
(E)-N-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)metil)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamida



<u>Paso 1:</u> 4-((3-(5-il-3-hidroxiisoxazol) propanamido) metil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
A una solución de 3-DIPEA se añadió ácido(3-hidroxiisoxazol-5-il) propanoico (300 mg, 1,9 mmol) en DMF (7 ml) (0,667 ml, 3,8 mmol) seguido de COMU (1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilideneaminooxi) dimetilaminomorpholino)] uronio) (981 mg, 2,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó 5 minutos, a continuación, fue añadida 1-BOC-4-(aminometil) piperidina (409 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró a vacío y el residuo se suspendió

en 0,2 M HCl acuoso (200 ml). Esto se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se trató con NaOH 2 M (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla se acidificó con ácido cítrico y los orgánicos retiró, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 25 a 100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título;
LCMS Rt = 0,91 minutos; [M+H]+ 354,5 Método 2minLowpHv01
Paso 2: 3-(5-il-3-hidroxiisoxazol)-N-(piperidin-4-ilmetil) propanamida
A una solución de 4-((3-() propanamido) metil-5-il 3-hidroxiisoxazol) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 147, paso 1) (539 mg, 1,525 mmol) en EtOAc (15 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (15 ml, 60,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,58 min; [M+H]+ 254,5; Método 2minLowpHv01
Paso 3: (E)-N-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)metil)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamida
A una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (96 mg, 0,345 mmol) y 3-N-(piperidin-4-ilmetil) propanamida (Ejemplo 147, paso 2) (100 mg, 0,345 mmol) (5-il-3-hidroxiisoxazol) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (0,241 ml, 1,380 mmol) y 50% T3P® en DMF (0,403 ml, 0,690 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron DIPEA (0,241 ml, 1,380 mmol) y 50% T3P® en DMF (0,403 ml, 0,690 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, la solución se concentró a vacío y se diluyó con agua (10 ml). Esto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con [1% AcOH en EtOAc] / iso-hexano para proporcionar el compuesto del título.
LCMS; Rt = 0,96 min; [M+H]+ 514,5 y 516,4; Método 2minLowpHv01

Ejemplo 148:
(E)-N-(2-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazole-5-carboxamida



Paso 1: ácido 2-Oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico

A una solución de 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,91 mmol) en THF (5 ml), se añadió una solución de LiOH.H2O (176 mg, 4,2 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución de LiOH.H2O (88 mg, 2,1 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 90 minutos.

Se añadió una porción adicional de LiOH.H2O (88 mg, 2,1 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml, 24 mmol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 0,26 min; [M-H]-128,4; Método 2minLowpHv01

Paso 2: 4-(2-((terc-butoxicarbonil) amino) etil) piperidina-1-carboxilato de Bencilo

A una solución de terc-butil 2-(piperidin-4-il) carbamato de etilo (2,965 g, 12,99 mmol) y DIPEA (9,07 ml, 51,9 mmol) en DCM (60 ml) se añadió una solución de cloroformiato de bencilo (2,326 g, 13,63 mmol) en DCM (15 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y se diluyó con DCM. La capa de DCM se separó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1,32 min; [M+H]+ 363,7; Método 2minLowpHv01

Paso 3: 4-(2-((terc-butoxicarbonil) (metil) amino) etil) piperidina-1-carboxilato de Bencilo

A una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,225 g, 5,62 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ℃ se añadió 4-(2-((terc-butoxicarbonil) amino) etil) piperidina 1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 148, paso 2) (1,018 g, 2,81 mmol) como una solución en DMF (12 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y la mezcla resultante se trató con una solución de yoduro de metilo (0,439 ml, 7,02 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C y luego se dejó durante la noche caliente gradualmente a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se lavaron 3 veces con agua y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1,32 min; [M+H]+ 363,7; Método 2minLowpHv01

Paso 4: de terc-butilo de metilo (2-(piperidin-4-il) etil) carbamato de

A una solución de bencil 4-(2-((terc-butoxicarbonil) (metil) amino) etil) piperidina-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 148, paso 3) (1,08 g, 2,87 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió catalizador (hidróxido de paladio, Pd 20% sobre carbono, nominalmente 50% de agua, 0,242 g, 0,861 mmol) de Pearlman y formiato de amonio (1,809 g, 28,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a refluxfor 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtro se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución 1M K2CO3 y DCM, la capa de DCM se separó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Paso 5: (E) terc-butilo (2-(1-(3-(4-cloro-2-((etil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)) (metil) carbamato

A una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (0,854 g, 3,07 mmol), terc butil metil (2-(piperidin-4-il) etil) carbamato de metilo (terc-butilo (2-(piperidin-4-il) etil) carbamato (Ejemplo 148, paso 4) (0,743 g, 3,07 mmol) y DIPEA (2,142 mL, 12,26 mmol) en DMF (30 ml) se añadió T3P®, solución al 50% en EtOAc (3,58 ml, 6,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se repartió entre DCM y solución de carbonato sódico 1M. La capa de DCM se separó y se lavó dos veces con agua. Los extractos de DCM se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc / iso-hexano para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1,36 min; [M+H]+ 503,4; Método 2minLowpHv01

Paso 6: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(metilamino)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

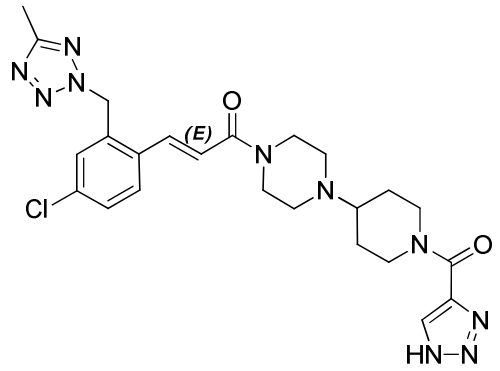
4M HCl en dioxano (20 ml, 80 mmol) se añadió a (E) terc-butilo (2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)(metil)carbamato (0,754 g, 1,499 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM y se lavó con solución de carbonato de sodio 1M. La capa de DCM se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 0,73 min; [M + H] +; 403.2 y 405.3 Método 2minLowpHv01

Paso 7: (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida

A una mezcla de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-(4-(2-(amino metil) etil) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (Ejemplo 148, paso 6) (74 mg, 0,184 mmol), DIPEA (0,257 ml, 1,469 mmol) y 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5 ácido carboxílico (Ejemplo 148, paso 1), (solución 0,2 M en DMF 2,75 ml, 0,551 mmol) en DMF (2 ml) se añadió T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,429 ml, 0,735 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,429 ml, 0,735 mmol) y DIPEA (0,257 ml, 1,469 mmol) se añadieron a la mezcla, así como más DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Solución al 50% en EtOAc (0,429 ml, 0,735 mmol), DIPEA (0,257 ml, 1,469 mmol) y DMF (2 ml) se añadieron a la mezcla y se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua anf la capa de DCM se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS Rt 1,01 min; [M+H]+ 514,3; Método 2minLowpHv01

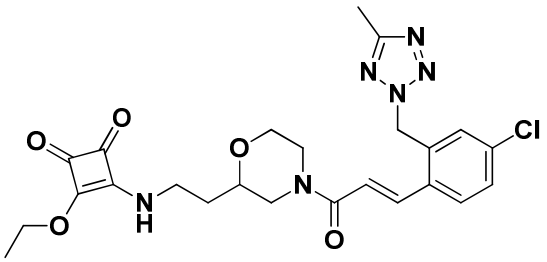
Ejemplo 149:
(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-Triazole-4-carbonil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-4-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperazin-1-il) piperidina 1-carboxilato de terc-butilo
A una solución de 4-(piperazin-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,954 g, 10,97 mmol), DIPEA ((7,66 ml, 43,9 mmol) y Se añadió ácido (E)-3-(4-cloro-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (3,21 g, 11,51 mmol) en DMF (60 ml) T3P®, solución al 50% en EtOAc (-2 12,80 ml, 21,93 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre una solución 1 M de carbonato de sodio y DCM, la capa de DCM se separó. La capa de

DCM se lavó con agua (3x) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt 0,84 min; [M+H]+ 530,3; Método 2minLowpHv01
Paso 2: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona diclorhidrato
4M HCl en dioxano (40 ml, 160 mmol) se añadió a (E) 4-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 149, paso 1) La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título como una sal de diclorhidrato;
LC-MS: Rt 0,54 min; [M + H] +; 430.2 Método 2minLowpHv01
Paso 3: (E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-Triazole-4-carbonil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona trifluoroacetato
A una mezcla de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona, sal de diclorhidrato (Ejemplo 149, paso 2) (130 mg, 0,259 mmol), DIPEA (0,316 ml, 1.810 mmol) y 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (38,0 mg, 0,336 mmol) en DMF (se añadió 1,5 ml) T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,302 ml, 0,517 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió agua (0,5 ml) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal trifluoroacetato;
LC-MS: Rt 0,87 min; MS m / z 525,3 (M + H) +; Método 2minLowpHv02

Ejemplo 150:
(E)-3-((2-(4-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morpholin-2-il)etil)amino)-4-etoxiciclobut-3-ene-1,2-dione



Paso 1: (E) (2-(4-(3-(4-cloro-2-((etil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolin-2-il)) carbamato de terc-butilo
Para ((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (968 mg, 3,47 mmol) en DMF (20 se añadió ml) de t-butilo (2-morfolin-2-il-etil)

carbamato de metilo (800 mg, 3,47 mmol) y DIPEA (1.820 ml, 10,42 mmol) seguido de 50% T3P® en DMF (4,06 ml, 6,95 mmol). La solución de color amarillo que se formó inmediatamente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se diluyó con agua (50 ml). Esta se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos se trataron con $MgSO_4$ y ~ 5 g de sílice. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar una goma naranja. Este se secó a 50 °C bajo vacío durante 2 horas para dar (E) terc-butilo (2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolin-2-il) etil) carbamato de metilo (1,46 g).

LC-MS: Rt = 1,22 min; m / z 491,3 y 493,3 [M+H]+ para isótopos de Cl; Método 2minLowpHv01.

Paso 2: (E)-1-(2-(2-Aminoetil)morpholino)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona

(E) terc-butilo (2-(4-(3-(4-cloro-2-((etil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolin-2-il)) carbamato (0,73 g, 1,487 mmol) y TFA (4,6 ml, 60 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua, luego se sentó. NaHCO3. La capa orgánica se secó (MgSO4) y se concentró para dar (E)-1-(2-(2-aminoetil)morfolino)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (517 mg).

LC-MS: Rt: 0,69 min; MS m / z 390 [M + H] +; Método 2minLowpH_v01.

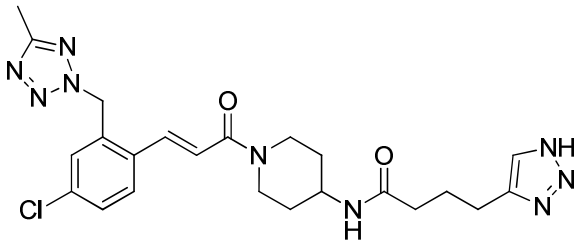
Paso 3: (E)-3-((2-(4-(3-(4-cloro-2-) etil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolin-2-il) amino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona

3,4-Dietoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (196 l, 1,3 mmol) y trietilamina (737 l, 5,3 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 40 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se (E)-1-(2-(2-aminoetil)morfolino)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (517 mg, 1,323 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 10% EtOH / EtOAc. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar (E)-3-((2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morpholin-2-il)etil)amino)-4-etoxiciclobut-3-ene-1,2-dione (10 mg).

LC-MS: Rt: 1.01 min; MS m / z 515 [M + H] +; Método 2minLowpH_v01.

Ejemplo 151:

(E)-N-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida



Paso 1: ácido 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) butanoico

acetato de cobre (II) (385 mg, 2,118 mmol) y L-ascorbato sódico (837 mg, 4,24 mmol) se añadieron a una solución de azida de bencilo (2,82 ml, 21.18 mmol) en una mezcla de t-butanol (212 ml) y agua (212 ml). Se añadió Hex-5-inoico (2.337 ml, 21.18 mmol) y la reacción se agitó el fin de semana. Se añadieron cloruro de sodio y EtOAc (~ 100 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se combinó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS Rt = 0,81 min [M+H]+ 246,5; Método 2minlowpHv01

Paso 2: 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanoico

Una solución de 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il-1-bencil) butanoico (Ejemplo 151, paso 1) (5.3396g, 21.77mmol) en EtOH (435ml) se hidrogenó usando el H-Cubo a 60 °C, presión de 30 bar. La reacción se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS Rt = 0,33 min [M + H] 156,2; Método 2minLowpHv01

Paso 3: (E) (1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (500 mg, 1.794mmol) y terc-butil-piperidin-4 –il carbamato (359 mg, 1,794 mmol) se combinaron en DMF (9 ml). DIPEA (1.253ml, 7,18 mmol) se añadió seguido por la solución de T3P® 50% en DMF (2.095ml, 3.59mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la solución resultante se lavó con solución de ácido cítrico al 10%, solución de bicarbonato y salmuera. La solución se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS Rt = 1,15 minutos; [M + H-100] +; Método 2minLowpHv01

Paso 4: (E)-1-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona

4M HCl en dioxano (4.46ml, 17.83mmol) se añadió a una solución de (E) terc-butilo (1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato

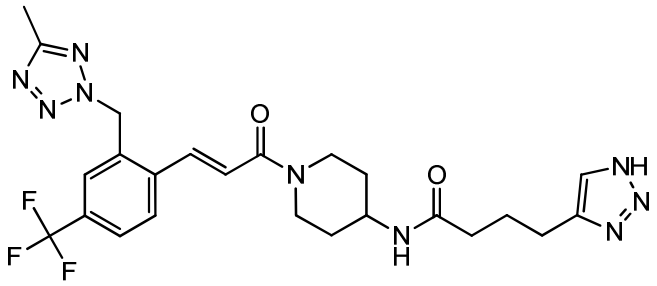
(Ejemplo 151, paso 3) (822mg, 1.783mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró a vacío y el residuo se solubiliza en un volumen mínimo de MeOH y se aplicó a un cartucho Isolute ®SCX-2 de 10 g pre-humedecido con MeOH. El cartucho se lavó con MeOH y se eluyó con amoniaco 7 M en MeOH. El eluyente se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;
LCMS Rt = 0,65 min [M+H]+ 361,4; Método 2minLowpHv01

Paso 5: (E)-N-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida

(E)-1-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 151, paso 4) (100 mg, 0,227 mmol) y 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanoico (Ejemplo 151, paso 2) (43 mg, 0,277 mmol) se disolvieron en DMF (1,5 ml). Se añadió DIPEA (194 ul, 1,109 mmol) seguido de 50% T3P® en DMF (324 ul, 0,554 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 10%, se secó (MgSO4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título;
LCMS Rt = 0,97 min [M + H] +; 498.4; Método 2minlowpHv01

Ejemplo 152:

(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanamida



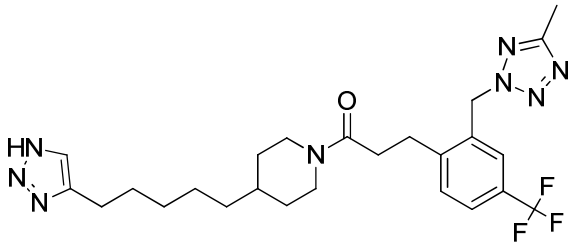
Paso 1: (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanamida

El compuesto del título se preparó usando un método similar al del Ejemplo 151, paso 5 usando ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico ácido (Intermediario AB) y ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanoico (Ejemplo 151, paso 2)

LCMS Rt = 1,06 minutos; [M + H] 532,4; Método 2minLowpHv03

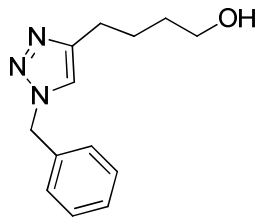
Ejemplo 153:

1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona



Paso 1: de terc-butilo 4-(((metilsulfonil) oxi) metil) piperidina-1-carboxilato de metilo
Para N-BOC-4-piperidinmetanol (2 g, 9,29 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C (baño de hielo) se añadió trietilamina (1,424 mL, 10,22 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,8 ml, 10,2 mmol). El baño de hielo se retiró y la suspensión resultante se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hr. La suspensión se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$), se trató con 10 g de sílice y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color canela (2,57 g);
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (2H, dq), 1,48 (9H, s), 1,72-1,80 (2H, m), 1,88-2,0 (1H, m), 2,73 (2H, t), 3,04 (3H , s), 4,10 (2H, d), 4.14 a 4.23 (2H, m).
Paso 2: 4-(yodometil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
Al 4-(((metilsulfonil) oxi) metil) piperidina-1-carboxilato de terc-butil (2,57 g, 8,8 mmol) en acetona (60 ml) se añadió yoduro de sodio (2,63 g, 17,5 mmol). La solución amarilla formada se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión de color naranja resultante formado se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (20 ml). La porción orgánica se secó (MgSO4) y se trató con sílice (10 g). Esto se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite naranja (2,19 g);
1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 1,14 (2H, dq), 1,48 (9H, s), 1,57-1,70 (1H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,12 (2H , d), 4,10-4,20 (2H, m).
Paso 3: ((1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) metil) trifenilfosfonio
Al 4-(yodometil) piperidina-1-carboxilato de terc-butil (3,44 g, 10,58 mmol) en DMF (20 ml) se añadió trifenilfosfina (4,16 g, 15,9 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite viscoso. Este se disolvió en DCM (20 ml) y se aplicó a un cartucho de sílice de 125 g, que se eluyó con MeOH al 0-10% / DCM. Las fracciones del producto se

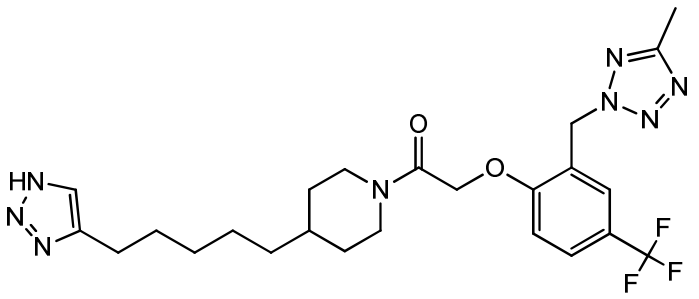
combinaron y se concentraron para dar 4,7 g de material cristalino. El material se agitó con éter dietílico durante la noche, después se filtró y se secó bajo vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título como un amarillo sólido blanco (3,6 g);
LCMS: Rt = 1,04 min; MS m / z 460,4 [M] +; Método 2minLowpHv03
Paso 4: 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) butan-1-ol



Al 5-hexin-1-ol (1,47 g, 15 mmol) en t-BuOH (150 ml) y agua (150 ml) se añadió azida de bencilo (2 g, 15 mmol) y acetato de cobre (II) (0,273 g, 1,5 mmol). Se añadió L-ascorbato de sodio (0,60 g, 3,00 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen a vacío, después se trató con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar una goma. Este se disolvió en MeOH (100 ml) y se trató con carbón activado (5 g). La suspensión se calentó a 50 °C y después se enfría, antes de ser filtrada a través de Celite® (material de filtro). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (2,86 g) como un sólido.
LCMS: Rt = 0,88 min; MS m / z 233,1 [M + 2H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 5: 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) butanal
Al 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il-1-bencil) butan-1-ol (2,6 g, 11,2 mmol) disuelto en DCM (80 ml) se le añadió de Dess-Martin peryodano (4,77 g, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se inactivó con NaOH 2,0 M (100 ml). La parte orgánica se retiró al vacío. La fase acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml) y la porción orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación por cromatografía en sílice usando un cartucho 40g y 0-100% iso-hexano / AcOEt como eluyente dio el compuesto del título (1,65 g);
LCMS: Rt = 0,86 min; MS m / z 230,2 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 6: (E) 4-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) pent-1-en-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
Al ((1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) metil) trifenilfosfonio yoduro de (1,8 g, 3,1 mmol) en THF (10 ml) se añadió 1,6 M de n-butil-litio en hexanos (3,83 ml, 6,1 mmol) gota a gota a-78 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación, volver a enfriar a-78 °C y 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)

butanal (0,703 g, 3,06 mmol) en THF () se añadieron 5 ml. La solución de color amarillo formado se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La suspensión se enfrió rápidamente con solución de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentró.El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc / iso-hexano para dar el compuesto del título (854 mg).
LC-MS: Rt 1,63 min; MS m / z 411,4 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 7: 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
(E) 4-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) pent-1-en-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (854 mg, 2,080 mmol) se disolvió en EtOH (40 ml) y se hidrogena utilizando un flujo-H-Cube® usando Pd al 10% sobre carbono a 30 bar y 70 ℃, durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (635 mg);
LC-MS Rt 1,37 min; MS m / z 323,6 [M + H] +; Método 2minLowPHv03
Paso 8: 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentil) piperidina
Al terc-butil 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentilo) se añadió HCl 4 N en dioxano (piperidina-1-carboxilato (635 mg, 1,9 mmol) en EtOAc (10 ml) 7,4 ml, 29,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hrs. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de goma blanca (510 mg);
LC-MS: Rt 0,59 min; MS m / z 223,3 [M + H] +; Método 2minLowPHv03
Paso 9: 1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona
Para 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentil) piperidina (100 mg, 0,386 mmol) y 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) propanoico (Intermediario AF) (121 mg, 0,386 mmol) suspendido en EtOAc (10 ml) se añadió trietilamina (0,215 ml, 1.546 mmol) con agitación. Después de 5 minutos se añadió T3P® 50% en EtOAc (0,299 ml, 0,502 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con solución de ácido cítrico al 10% (100 ml), salmuera (100 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% [10% de MeOH-EtOAc] / iso-hexanos para dar el compuesto del título (110 mg);
LC-MS: Rt 1,36 min; MS m / z 519,5 [M + H] +; Método 2minLowPHv03

Ejemplo 154:
1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanone



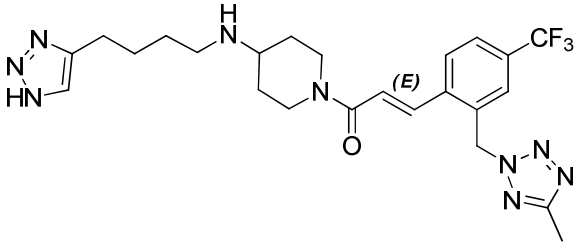
Paso 1: 1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanone

Para 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentil) piperidina (Ejemplo 153 paso 8) (100 mg, 0,386 mmol) y 2-(2-((5-metil-2H tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi) acético (Ejemplo 36 paso 6) (122 mg, 0,386 mmol) suspendido en EtOAc (trietilamina) se añadió 10 ml (0,215 ml, 1.546 mmol) con emocionante. DMF (3 ml) se añadió a ayudar a la solubilidad. Después de 5 minutos T3P® 50% en EtOAc (0,299 ml, 0,502 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico (30 ml), salmuera (30 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio y después se secó (MgSO4) antes de ser concentrada a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% [10% de MeOH-EtOAc] / iso-hexanos para proporcionar el compuesto del título (160 mg);

LC-MS: Rt 1,30 min; MS m / z 521,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 155:

(E)-1-(4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E) (1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo

A 4-(BOC-amino) piperidina (257 mg, 1,3 mmol) y ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (400 mg, 1,3 mmol) en

DMF (7 ml) se añadió DIPEA (0,67 ml, 3,84 mmol) y 50% T3P® en EtOAc (1,53 ml, 2,56 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió en éter dietílico (200 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un amarillo / sólido blanco (536 mg);
LC-MS: Rt = 1,44 min; MS m / z 395,4 [M + H-BOC] +; Método 2minLowpHv03
Paso 2: (E)-1-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
Al (E) (1-(3-(2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (536 mg, 1,1 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (8,1 ml, 32,5 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaOH 1 N (50 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar una goma. El residuo se suspendió en MeOH / DCM y seco se cargó sobre sílice (10 g). Esto se aplicó a un cartucho de sílice de 20 g que se eluyó con MeOH al 0-10% / DCM que contenía 1% de amoniaco acuosa 880. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título como una goma (314 mg).
LC-MS: Rt = 0,77 min; MS m / z 395,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 3: 1-(azidometil)-4-metoxibenceno
Al cloruro de 4-metoxibencilo (8,5 ml, 62,8 mmol) en DMF (40 ml) se añadió azida de sodio. La mezcla de reacción se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y después se concentraron con cuidado (baño de agua temp 20 °C) detrás de un escudo explosión. El compuesto del título se obtuvo como un aceite claro (11 g);
RMN (400 MHz, d6-DMSO): d 4,36 (2H, s), 6,96 (2H, d), 7,32 (2H, d).
Paso 4: 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) butan-1-ol
Para 5-hexinol (1,2 g, 12,3 mmol) en t-BuOH (120 ml) y agua (150 ml) se añadió 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (2 g, 12,3 mmol) y cobre (II) acetato (0,223 g, 1,23 mmol). L-ascorbato de sodio (0,486 g, 2,5 mmol) fue adicionado y la suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró a la mitad de volumen. Se añadió NaCl y el precipitado formado se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El sólido se trituró con iso-hexanos, después se filtró y se secó. El compuesto del título se aisló como un sólido de color canela (3,10 g);
LC-MS: Rt = 0,90 min; MS m / z 262,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 5: 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) butanal

Al 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) butan-1-ol (1 g, 3,8 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,62 g, 3,8 mmol). La solución de color azul pálido / verde formada se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas cuando se inactivó con solución de NaOH 1N (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (775 mg).

LC-MS: Rt = 0,84 min; MS m / z 260,2 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 6: (E)-1-(4-((4-(1-(4-Metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

Al 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) butanal (206 mg, 0,8 mmol) y (E)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (314 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (337 mg, 1,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con NaOH 1 N (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron.

El residuo se cargó sobre un cartucho de sílice 24 g en DCM y se eluyó con MeOH al 0-20% que contiene 1% NH3 acuoso 880 / DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título como una goma (283 mg);

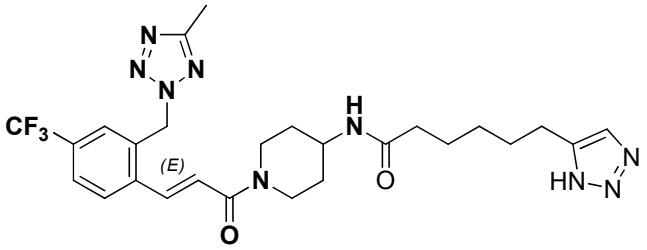
LC-MS: Rt = 0,98 min; MS m / z 638,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 7: (E)-1-(4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

A la (E)-1-(4-((4-(1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (280 mg, 0,44 mmol) en MeCN (5 ml) y agua (0,5 ml) se añadió nitrato de amonio cérico (963 mg, 1,76 mmol). La solución de color naranja formada se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se inactivó con solución de NaHCO3 (50 ml) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó (MgSO4) y se concentró. El residuo se disolvió en MeCN (3 ml) y agua (300 ul) de nitrato de amonio cérico a continuación (963 mg, 1,756 mmol) se añadió. La solución naranja se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) después se secó (MgSO4) y se concentró. El residuo se disolvió en DCM. Esto se aplicó a un cartucho de sílice de 12 g que se eluyó con MeOH al 0-20% que contiene 1% NH3 acuoso 880 / DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar una goma. Este se disolvió en MeOH y se trató con HCl 2N en éter (1 ml).

Después de la concentración, el residuo se suspendió en éter y esto se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a 40 °C bajo vacío durante la noche. El compuesto del título se aisló como la sal de clorhidrato (82 mg);
LC-MS: Rt = 0,84 min; MS m / z 518,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

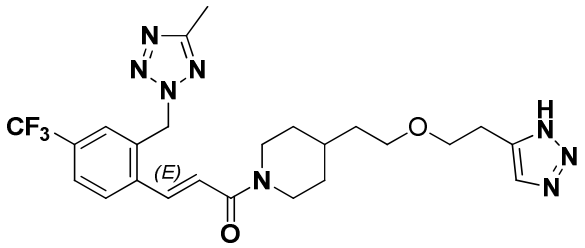
Ejemplo 156:
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il) hexanamida



Paso 1: 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) hexan-1-ol
Al 7-octin-1-ol (2,75 g, 21,6 mmol) en t-BuOH (150 ml) y se añadió agua (150 ml) (azidometil) benceno, (2,88 g, 21,6 mmol) seguido de cobre (II) acetato de , (0,39 g, 2,2 mmol). L-ascorbato de sodio, (0,858 g, 4,3 mmol) se añadió a continuación. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente t-BuOH se retiró al vacío y el cloruro de sodio sólido Después se añadió seguido de EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la acuosa se lavó con una porción adicional de EtOAc (100 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido (5,58 g);
LC-MS: Rt 1,04 min; MS m / z 260,2 [M + H] +; Método 2minLowPHv03
Paso 2: ácido 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) hexanoico
6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) hexan-1-ol (1 g, 3,86 mmol), peryodato de sodio (3,30 g, 15,4 mmol) y tricloruro de rutenio (0,016 g, 0,077 mmol) se mezclaron en agua (4,3 ml), acetato de etilo (4,3 ml) y acetonitrilo (4,3 ml) para dar una suspensión de color verde. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. Esto se aplicó a un cartucho de resina Isolute® Si-TMT y se lavó a través con EtOAc y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (729 mg).
Paso 3: ácido 6-(1H-1,2,3-triazol-4-il) hexanoico
El ácido 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) hexanoico (300 mg, 1,1 mmol) y 10% Pd / C (117 mg) se suspendió en ácido acético (20 ml) y se hidrogenó a una presión de 30

bar a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron a vacío para dar el compuesto del título;
LC-MS: Rt 0,73 min; m / z 183 [M] +; Método 2minLowpH_v01.
Paso 4: (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il) hexanamida
Al (E)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) prop-2-en-1-ona (Ejemplo 155, paso 2) (108 mg, 0,27 mmol) y 6-(1H-1,2,3-triazol-5-il) hexanoico (50 mg, 0,27 mmol) en EtOAc (1 Se añadió trietilamina ml) (114 l, 0,82 mmol) y T3P® (376 l, 0,41 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO3 (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos se secaron (MgSO4) y se concentraron. El residuo se disolvió en DMSO a una concentración de 100 mg / ml. Este se purificó usando HPLC dirigida masa, utilizando una columna de XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 um y 30-70% de MeCN / 0,1% de TFA acuoso como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (6,8 mg).
LC-MS: Rt 1,12 min, m / z 560,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 157:
(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)etoxi)etil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 4-(2-(3-pero-yn-1-iloxi) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
El But-3-in-1-ol (72 mg, 1,03 mmol) se disolvió en THF (3,5 ml). Se añadió hidruro sódico (61,6 mg, 1,54 mmol) se añadió a la reacción y ésta se agitó durante 30 minutos. Se añadió terc-butil 4-(2-bromoetil) piperidina-1-carboxilato de metilo (300 mg, 1,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y agua, después se concentró a presión reducida. La solución acuosa restante se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título (182 mg);

LC-MS: Rt 1,12 min, m / z 560,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 2: (4-(2-(2-(piperidin-4-il) etoxi) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil pivalato

Al pivalato de clorometilo (18,22 g, 121 mmol) suspendido en agua (25 ml) se añadió azida de sodio (11,8 g, 182 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió y la capa orgánica se separó y se filtró a través de una almohadilla de MgSO4 para dar pivalato de azidometil bruto como un líquido claro (15,9 g). Este se usó sin más purificación. 4-(2-(3-pero-yn-1-iloxi) etil) piperidina-1-carboxilato de Tert-butil (182 mg, 0,65 mmol), pivalato de azidometil (102 mg, 0,65 mmol) y acetato de cobre (II) (2,4 mg, 0,013 mmol) se disolvieron en en terc-butanol (1 ml) y agua (1 ml) para dar una solución. Este fue tratado con L-ascorbato de sodio (26 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el t-BuOH, se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo (54 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (0,5 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (31 l, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título como la sal de clorhidrato(42 mg);

LC-MS: Rt 0,78 min; MS m / z 338 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 3: (E)-(5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin 4-il) etoxi) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil pivalato

(5-(2-(2-(piperidin-4-il) etoxi) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) clorhidrato de pivalato de metilo (42 mg, 0,13 mmol) y (E)-3-(2-((4-(trifluorometil) fenil-2H-tetrazol-2-il 5-metil) metil)) acrílico (Intermediario AB) (39 mg, 0,13 mmol) en EtOAc (0,5 ml) fueron tratados con 50% T3P® en acetato de etilo (110 µl, 0,19 mmol) y trietilamina (35 µl, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO a una concentración de 100 mg / ml. Este se purificó usando HPLC dirigida masa, utilizando una columna de XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 um y 40-80% de MeCN / 0,1% de TFA acuoso como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (35 mg);

LC-MS: RT 1,46 min, MS m / z 633,5 [M + H] +, Método 2minLowpHv03

Paso 4: (E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)etoxi)etil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

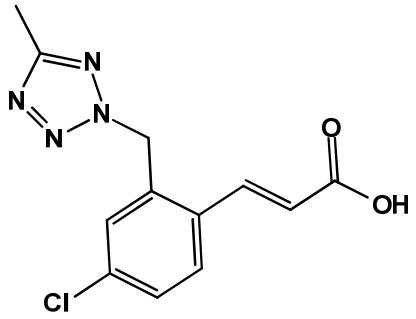
(E)-(5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin 4-il) etoxi) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil pivalato (35 mg, 0,06 mmol) en EtOH (200 µl) se trató con hidróxido de sodio (83 µl, 0,17 mmol) para dar una solución amarilla. La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (1 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como una goma (3,4 mg).
LC-MS: Rt 1,48 min, MS m / z 517.4 [MH], Método 2minLowpHv03.

Preparación de los Intermedios

Intermediario A

Ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol

5-metil-2H-tetrazol (77 g, 913 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (400 ml) a 0 °C usando un baño de hielo. Carbonato de potasio (168 g, 1.217 mmol) se añadió en porciones seguido por la adición gota a gota de 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (173 g, 608 mmol) en DMF (400 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y la suspensión resultante se recogió por filtración. El sólido se trituró con iso-hexano y el sólido no disuelto se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida dando un sólido blanco que se suspendió en agua y se agitó durante la noche. El producto se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título;

LCMS: Rt 1,15 min; MS m / z 289,0 [M + H] +; 2minLowpHv01

Paso 2: (E)-etil 3-(4-cloro-2-il-2-5-metil-2H-tetrazol) metil) fenil) acrilato

2-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 1) (15 g, 52,2 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,794 g, 2,61 mmol) y trietilamina (10,56 g, 104 mmol) se colocaron en un matraz con seca, desgasificada DMF (80 ml). Se añadió acrilato de etilo (7,83 g, 78 mmol) seguido de diacetato de paladio (0,586 g, 2,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró para eliminar cualquier paladio precipitado (también algunas sales insolubles). La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. Cuando se eliminó ~ 75% del disolvente, precipitó un sólido que se filtró recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,51 (1H, d de d), 6,59 (1H, d), 6,09 (2H, s), 4,20 (2H, q), 2,41 (3H, s), 1,26 (3H, t),

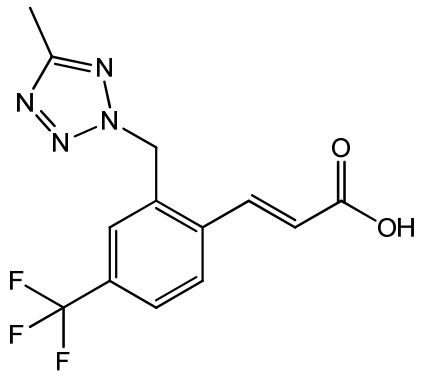
Paso 3: El (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico

(E)-etil 3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato (8,75 g, 28.5mmol) se colocó en un matraz con EtOH (100 ml). Se añadió NaOH 2 M (57.1mL, 114 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El etanol se eliminó a vacío y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LCMS: Rt 0,99 min; MS m / z 279,2 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Intermediario AB

Ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil-4-(trifluorometil)) acrílico

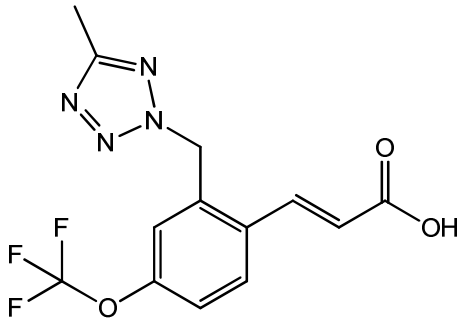


Paso 1: 2-(2-Bromo-5-(trifluorometil) bencil)-5-metil-2H-tetrazol,

A una solución agitada de 5-metil-2H-tetrazol (19,44 g, 231 mmol) en DMF (154 ml) a 10 °C en atmósfera de N2 se le añadió K_2CO_3 (42,6 g, 308 mmol). La suspensión resultante se enfrió a-2 ℃ (baño de hielo sal) y una solución de 2--1-bromo se añadió (bromometil)-4-(trifluorometil) benceno (49 g, 154 mmol) en DMF (66 ml) gota a gota durante 30 minutos manteniendo la T interna por debajo de 5 °C. Al completarse la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la suspensión blanca resultante se agitó durante la noche. Se añadió agua (400 ml) lentamente a la mezcla que después se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secó (MgSO4) y se concentró a vacío para dar un aceite incoloro. Al reposar un sólido cristalino blanco formado que se suspendió en un aceite incoloro. Se añadió Iso-hexano (150 ml) y la suspensión resultante se filtró y se lavó con iso-hexano (2 x 50 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar un aceite

incoloro. La purificación del aceite por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LCMS: Rt 1,30 min; MS m / z 321,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 2: (E)-etil 3-(2-((4-(trifluorometil) fenil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrilato
A una solución agitada de 2-((trifluorometil) bencil-5-bromo-2)-5-metil-2H-tetrazol (paso 1) (17 g, 52,9 mmol) en DMF (76 ml) se añadió tri-o-tolilfosfina (0,806 g, 2,65 mmol) y trietilamina (14,76 ml, 106 mmol). La solución se de-gaseado por burbujeo de N2 a través durante 20 minutos. Pd (OAc) 2 (0,594 g, 2,65 mmol) y acrilato de etilo (8,66 ml, 79 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calienta a 90 °C bajo N2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (150 ml) y EtOAc (250 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 250 ml), se secó (MgSO4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite naranja;
LCMS: Rt 1,36 min; MS m / z 341,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 3: (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil-4-(trifluorometil)) acrílico
A una solución agitada del crudo (E) etil 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrilato (paso 2) (18,02 g, asumir 53,0 mmol) en EtOH (212 ml) se añadió NaOH 2 M (79 ml, 159 mmol) lentamente. La solución de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío hasta un volumen de 100 ml y después se filtró. 5M HCl (38 ml) se añadió lentamente a ajustar el pH a 2 después de lo cual un sólido comenzó a cristalizar de la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para permitir la plena cristalización. La suspensión resultante se filtró, lavando la torta del filtro con 50% aq. EtOH (2 x 20 ml). El sólido se secó a vacío a 40 °C durante la noche para dar el compuesto del título;
LCMS: Rt 1,14 min; MS m / z 313,4 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Intermediario AC
Ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil-4-(trifluorometoxi)) acrílico



Paso 1: 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometoxi) benceno

A una solución agitada de 2-metil-4--1-bromo (trifluorometoxi) benceno (disponible comercialmente) (0,125 ml, 0,784 mmol) en acetato de t-butilo (3,921 ml) se añadió NBS (147 mg, 0,823 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió a la suspensión de 2,2'-azobis (2-metilpropionitrilo) (6,44 mg, 0,039 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora, a continuación se enfrió a 70 °C y se deja durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de solución sat. $NaHCO_3$ (2 ml) y EtOAc (1 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución sat. $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 2-(2-Bromo-5-(trifluorometoxi) bencil)-5-metil-2H-tetrazol

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AB paso 1 mediante la sustitución de (bromometil)-4-(trifluorometil) benceno con 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometoxi) benceno-1-2-bromo;

LCMS: Rt 1,33 min; MS m / z 339,1 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 3: (E)-etil 3-(2-((4-(trifluorometoxi) fenil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrilato

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AB paso 2 mediante la sustitución de 2-(2-bromo-5-(trifluorometil) bencil)-5-metil-2H-tetrazol con 2-(2-bromo-5-(trifluorometoxi) bencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 2);

LCMS: Rt 1,43 min; MS m / z 357,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

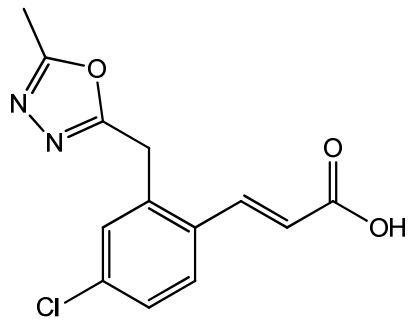
Paso 4: (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil-4-(trifluorometoxi)) acrílico

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AB paso 3 mediante la sustitución de (E) etil 3-(2-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-) acrilato con (E) etil 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometoxi) fenil) acrilato (paso 3);

LCMS: Rt 1,20 min; MS m / z 327,1 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Intermediario AD

(E)-3-(4-cloro-2-il-2-5-metil-1,3,4-oxadiazol) metil) fenil (() ácido acrílico



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Este procedimiento siguiente se llevó a cabo de acuerdo con Augustine et. al., Tetrahedron, 2009, 9989-9996.

A una solución agitada de ácido 2-bromo-5-clorofenilacético (disponible comercialmente) (500 mg, 2,004 mmol) y acetohidrazida (148 mg, 2,004 mmol) en EtOAc (4 ml) bajo N_2 se añadió Et3N (0,556 ml, 4,01 mmol) . La mezcla resultante se enfrió a 10 °C y T3P® (50% en EtOAc) (1,535 ml, 2,61 mmol) se añadió gota a gota durante 10 minutos manteniendo T interna por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con agua (2 ml) y se filtró, lavando con agua (2 ml) y EtOAc (2 x 2 ml). El sólido resultante se secó a vacío a 40 °C durante 2 h y luego se suspendió en EtOAc (4 ml). Et3N (0,556 ml, 4,01 mmol) se añadió seguido por T3P® (1,76 ml, 1,5 eq.) Y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió más trietilamina (0,28 ml, 1 eq.) Y T3P® (1,18 ml, 1 eq.) Y el calentamiento a reflujo se continuó durante un total de 40 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, EtOAc (10 ml) se añadió y la mezcla se lavó con agua (10 ml), se sentó. NaHCO3 (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

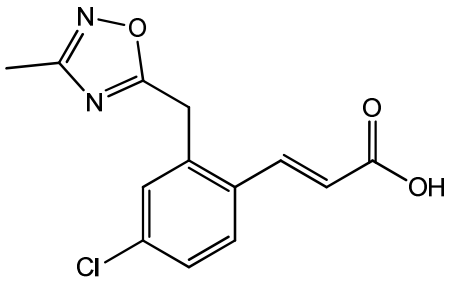
LCMS: Rt 1,05 min; MS m / z 289,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 2: (E)-etil 3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) fenil) acrilato

Una solución de 2-(2-bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (5 g, 17,39 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,265 g, 0,869 mmol) y trietilamina (4,85 ml, 34,8 mmol) en DMF (25 ml) se desgasificada por burbujeo de N_2 a través de la solución durante 20 minutos. Se añadieron acrilato de etilo (2,84 ml, 26,1 mmol) y Pd (OAc) 2 (0,195 g, 0,869 mmol) y la mezcla se calentó bajo N2 a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente se añadió y agua (50 ml) lentamente causando una suspensión

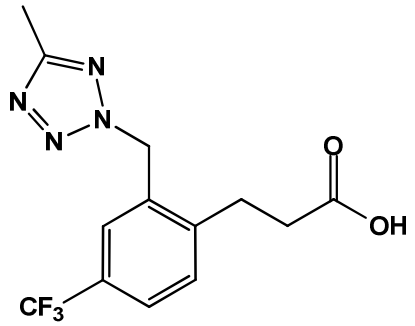
marrón a formarse. El enfriamiento adicional durante la noche, el sólido resultante se recogió por filtración, lavando el sólido con (3 x 20 ml) y secado al vacío a 40 °C durante 2 h para dar el compuesto del título;
LCMS: Rt 1,14 min; MS m / z 307,5 / 309,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Paso 3: (E)-3-(4-cloro-2-il-2-5-metil-1,3,4-oxadiazol) metil) fenil (() ácido acrílico
A una suspensión agitada de (E) etil 3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) fenil) acrilato (paso 2) (5,34 g, 17,4 mmol) en EtOH (69,6 ml) se añadió NaOH 2 M (43,5 ml, 87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El EtOH se eliminó a presión reducida y la suspensión acuosa se extrajo con TBME (2 x 40 ml) y después se acidificó mediante la adición de HCl 2 M (42 ml) a pH 3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido;
LCMS: Rt 0,91 min; MS m / z 377,5 [M-H]-: Método 2minLowpHv01

Intermediario AE
ácido (E)-3-(4-cloro-2-il-5-3-metil-1,2,4-oxadiazol) metil) fenil)acrílico



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al Intermediario AD mediante la sustitución de acetohidrazida (paso 1) con la oxima de acetamida;
LCMS: Rt 1,00 min; MS m / z 277,1 [M-H]-: Método 2minLowpHv01

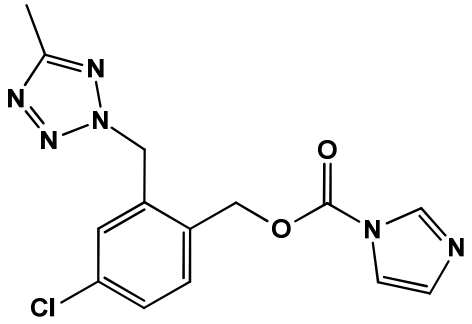
Intermediario AF
Ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) 4-(trifluorometil) fenil) propanoico



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al Intermediario A, sustituyendo acrilato de etilo (paso 2) con dietilacetal de acroleína (Aldrich);
LCMS: Rt 1,12 min; MS m / z 315,5 [M-H]-: Método 2minLowpHv01

Intermediario AG

4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 1H-imidazol-1-carboxilato



Paso 1: Metil 4-cloro-2-metilbenzoato

4-cloro-2-metilbenzoico (25 g, 147 mmol) se colocó en un matraz con MeOH seco (250 ml). El ácido sulfúrico concentrado (15,62 ml, 293 mmol) se añadió lentamente a la suspensión y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla se repartió entre EtOAc y NaOH 1M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como un aceite dorado claro;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,39 (1H, d de d), 3,82 (3H, s), 2,50 (3H, s).

Paso 2: 2-(bromometil)-4-clorobenzoato

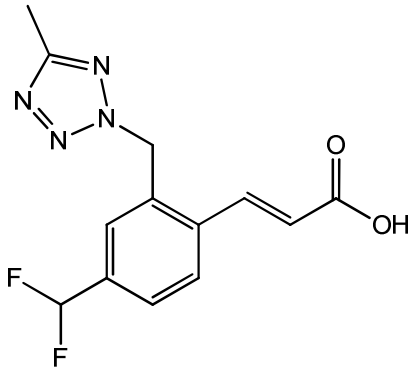
Metil 4-cloro-2-metilbenzoato de metilo (25,7 g, 139 mmol) se colocó en un matraz con acetato de t-butilo (400 ml). NBS (32,2 g, 181 mmol) se añadió seguido de AIBN (1,14 g, 6,96 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre

$MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 19: 1 iso-hexano: EtOAc. El material resultante se trituró en un volumen mínimo de hielo frío iso-hexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,57 (1H, d de d), 5,01 (2H, s), 3,89 (3H, s).
Paso 3: Metil 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzoato de metilo
2-(bromometil)-4-clorobenzoato (paso 2) (15 g, 56,9 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (100 ml) y se enfrió (baño de hielo). Se añadió 5-metil-2H-tetrazol (7,18 g, 85 mmol) seguido por carbonato de potasio (15,73 g, 114 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano: EtOAc proporcionó el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (1H, d), 7,63 (1H, d de d), 7,43 (1H, d), 6,18 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,43 (3H, s).
Paso 4: 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzoico
Se colocó ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzoato de metilo (paso 3) (5,50 g, 20,62 mmol) en un matraz con MeOH (100 ml)-metil 4-cloro-2. Se añadió NaOH 2 M (51,6 ml, 103 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.La MeOH se eliminó a vacío y la mezcla se acidificó con HCl 2M. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LCMS: Rt 0,95 min; MS m / z 253,4 [M + H] +; 2minLowpHv01
Paso 5: (4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) metanol
4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzoico (paso 4) (3,00 g, 11,87 mmol) se colocó en un matraz con THF (50 ml). Se añadió lentamente complejo de borano tetrahidrofurano (1 M en THF) (29,7 ml, 29,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 2M y stirrred durante 30 minutos La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc para dar el compuesto del título;
LCMS: Rt 0,88 min; MS m / z 239,4 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Paso 6: 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 1H-imidazol-1-carboxilato
(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) metanol (paso 5) (200 mg, 0,838 mmol) se colocó en un matraz con DMF (4 ml). Se añadió CDI (204 mg, 1,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla

resultante se utilizó como una solución madre de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil-1H imidazol-1-carboxilato de metilo en DMF y ningún análisis adicional se llevó a cabo.

Intermediario AH

Ácido-(E)-3-4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico



Paso 1: 1-Bromo-4-(difluorometil)-2-metilbenceno

DeoxoFluor® (bis (2-metoxietil) aminosulfur trifluoruro) (12,60 ml, 34,2 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-3-metilbenzaldehído (4 g, 20,10 mmol) en DCM (12 ml) y la resultante mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se ajustó el pH a 8-9 con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 50% acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,63 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,20 (1H, d de d), 6,60 (1H, t), 2,49 (3H, s).

Paso 2: 1-bromo-2-(bromometil)-4-(difluorometil) benceno

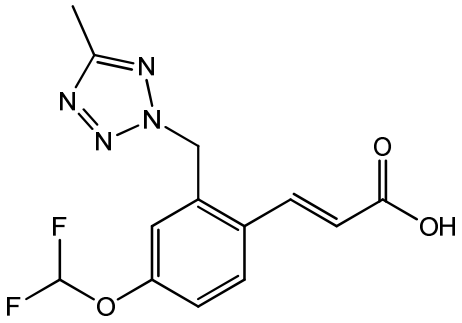
Una solución desgasificada de 1-bromo-2-(bromometil)-4-(difluorometil) benceno (Paso 1) (4 g, 18,10 mmol) y NBS (3,86 g, 21,72 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (81 ml) y acético ácido (34,6 ml) se bombeó a través de un reactor de flujo fotoquímica y se irradió con una lámpara de mercurio de media presión de 125W. La solución resultante se concentró a vacío y se disolvió en DCM (500 ml). La solución se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (200 ml), solución de tiosulfato de sodio

saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar un compuesto del título como un aceite marrón;
LC MS Rt 1,45 min; MS m / z [M-H]-296,8, Método 2minLowpH
Paso 3: 2-(2-bromo-5-(difluorometil) bencil)-5-metil-2H-tetrazol,
5-metil-2H-tetrazol (2,060 g, 24,51 mmol) se añadió a una mezcla de 1-2--bromo (bromometil)-4-(difluorometil) benceno (paso 2) (4,9 g, 16,34 mmol) y carbonato potásico (4,52 g, 32,7 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con éter (3 x 250 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro;
LC MS Rt 1,24 min; MS m / z [M+H]+ 303,1, 305,1, Método 2minLowpHv03
Paso 4: (E)-etil 3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato
El DMF desgasificado (5 ml) se añadió a una mezcla de 2-((difluorometil) bencil-5-bromo-2)-5-metil-2H-tetrazol (paso 3) (500 mg, 1,650 mmol), acetato de paladio (9,26 mg, 0,041 mmol) y tri (o-tolil) fosfina (25,1 mg, 0,082 mmol). Acrilato de etilo (0,270 ml, 2,474 mmol) Después se añadió seguido por trietilamina (0,460 ml, 3,30 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x25 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,30 min; MS m / z [M+H]+ 323,3, Método 2minLowpHv03
Paso 5: Ácido acrílico-(E)-3 4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)
Una solución de hidróxido de litio (149 mg, 6,21 mmol) en agua (5,00 ml) se añadió a una solución de (E) etil 3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato (paso 4) (500 mg, 1,551 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a 5 ml y el pH se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro;

LC MS Rt 1,03 min; MS m / z [M+H]+ 295,2, Método 2minLowpHv03

Intermediario AI

Ácido-(E)-3-4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico



Paso 1: 1-bromo-4-(difluorometoxi)-2-metilbenceno

El hidróxido de potasio (9,00 g, 160 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-3-metilfenol (1,5 g, 8,02 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y agua (40,0 ml) y la solución se enfrió a-78 °C . La mezcla se calentó a 0 oC y dietil (bromodifluorometilo) fosfonato (2,85 ml, 16,04 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 0 oC durante 30 min después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y la capa acuosa se separó. La solución orgánica se lavó con agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,52 (1H, d), 7,04 (1H, d), 6,86 (1H, dd), 6,50 (1H, t), 2,42 (3H, s)

Paso 2: 1-bromo-2-(bromometil)-4-(difluorometoxi) benceno

Una solución desgasificada de 1-bromo-4-(difluorometoxi)-2-metilbenceno (paso 1) (4 g, 18,10 mmol) y NBS (1,279 g, 7,19 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (26,7 ml) y ácido acético (11,46 ml) se bombeó a través de un reactor de flujo fotoquímica y se irradió con una lámpara de mercurio de media presión de 125W. La solución resultante se concentró a vacío y se disolvió en acetato de etilo (500 ml). La solución se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (200 ml), solución de tiosulfato de sodio saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar un compuesto del título como un aceite marrón;

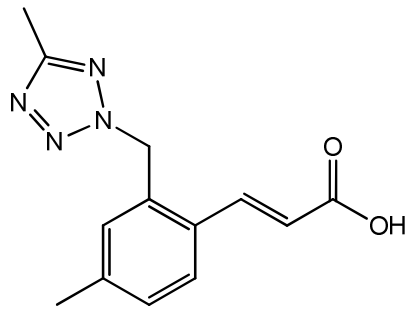
LC-MS: RT 1,41 min; [M+H]+ 314, Método 316 2minLowpH

Paso 3: 2-(2-Bromo-5-(difluorometoxi) bencil)-5-metil-2H-tetrazol,

5-metil-1H-tetrazol (0,373 g, 4,43 mmol) y carbonato de potasio (0,612 g, 4,43 mmol) se añadieron a una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-4-(difluorometoxi) benceno

(paso 2) (1,4 g, 4,43 mmol) en DMF (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se dejó reposar durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo;
LC MS Rt 1,26 min; [M+H]+ 319,1 321,1: Metod2minLowpHv03
Paso 4: (E)-etil 3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato
Acrilato de etilo (0,179 ml, 1,645 mmol) y acetato de paladio (12,31 mg, 0,055 mmol) se añadieron a una solución desgasificada de 2-((difluorometoxi) bencil-5-bromo-2)-5-metil-2H-tetrazol (paso 3) (350 mg, 1,097 mmol), tri-o-tolilfosfina (16,69 mg, 0,055 mmol) y trietilamina (0,306 ml, 2,194 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla resultante se calienta a 100 oC durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de 2 g de sílice 2,4,6-trimercaptotriazina. El filtrado se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,34 (1H, t), 7,27 (1H, s), 7,26 (1H, d), 6,54 (1H, d), 6,07 (2H, s), 4,95 (2H, q), 2,42 (3H, s), 1,26 (3H, t).
Paso 5: Ácido-(E)-3–(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)fenil) acrílico
Solución de hidróxido de sodio 2M (1,005 ml, 2,010 mmol) se añadió a una solución de (E) etil 3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato en etanol (3 ml). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h brevemente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2M. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y se separaron las capas. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magensium, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,10 min; [M+H]+ 311,2 2minLowpHv03

Intermediario AJ
Ácido (E)-3-(4-Metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico



Paso 1: (2-Bromo-5-metilfenil) metanol

Se añadió una solución de complejo de borano THF 1 M en THF (13,95 ml, 13,95 mmol) gota a gota a una solución de ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (1 g, 4,65 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó con metanol seguido de ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para el compuesto del título como un sólido blanco;

LC MS Rt 1,13 min; MS m / z [M-18 + H] + 183,1, 185,1, Método 2minLowpHv03.

Paso 2: 1-bromo-2-(bromometil)-4-metilbenceno

Trifenilfosfina (1,565 mg, 5,97 mmol) se añadió a una solución de (2-bromo-5-metilfenil) metanol (paso 1) (800 mg, 3,98 mmol) y hexabromoacetone (1,057 mg, 1,989 mmol) en MeCN (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 20% acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro;

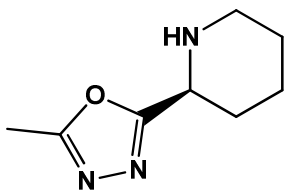
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,47 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,00 (1H, d), 4,59 (2H, s), 2,34 (3H, s)

Paso 3: 2-(2-Bromo-5-metilbencil)-5-metil-2H-tetrazol,

5-metil-2H-tetrazol (430 mg, 5,11 mmol) se añadió a una mezcla de 1-bromo-2-(bromometil)-4-metilbenceno (paso 2) (900 mg, 3,41 mmol) y carbonato de potasio (942 mg , 6,82 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.El de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice

eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro;
1.28min LC MS Rt; MS m / z [M+H]+ 267,1, 269,1, Método 2minLowpHv03
Paso 4: (E)-etil 3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol2-il-) metil) fenil) acrilato
DMF (3 ml) se añadió a una mezcla de 2-(2-bromo-5-metilbencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 3) (250 mg, 0,936 mmol), acetato de paladio (5,25 mg, 0,023 mmol) y tri (o-tolil) fosfina (14,24 mg, 0,047 mmol). Acrilato de etilo (0,153 ml, 1,404 mmol) Después se añadió seguido por trietilamina (0,261 ml, 1,872 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter (3x25 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,33 min; MS m / z [M+H]+ 287,2, Método 2minLowpHv03
Paso 5: ácido (E)-3-(4-Metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico
Solución de hidróxido de sodio 1 M (0,880 ml, 0,880 mmol) se añadió a una solución de (E) etil 3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato (paso 4) (63 mg, 0,220 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró a 1 ml y se acidificó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío y para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora;
LC MS 1,03 min; MS m / z [M+H]+ 259,5, Método 2minLowpHv03

Intermediario B
(S)-2-metil-5-(piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: (S) terc-butil 2-(2-acetilhidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de metilo

El ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil) piperidina-2-carboxílico (2,00 g, 7,53 mmol) y acetohidrazida (0,681 g, 8,28 mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc (10 ml). DIPEA (3,94 ml, 22,58 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc) (6,59 ml, 11,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,70 (2H, d), 4,59 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,58 (3H, m), 1,39 (9H, 2), 1,30 (2H, m).

Paso 2: (S) terc-butil 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato

(S) terc-butil 2-(2-acetilhidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato (paso 1) (2,00 g, 7,01 mmol) se colocó en un matraz con DCM (75 ml). DIPEA (7,35 ml, 42,1 mmol) se añadió seguido por PS-PPh3 (5,13 g, 10,51 mmol) y hexacloroetano (4,98 g, 21,03 mmol). Después de agitar a 45 °C en durante 4 horas, la PS-PPh3 se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH 10: 1). Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite incoloro que cristalizó lentamente para dar el compuesto del título;

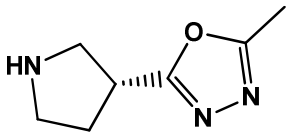
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,42 (1H, m), 3,89 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,12 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,41 (9H, 2), 1,38 (2H, m).

Paso 3: (S)-2-metil-5-(piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol

(S) terc-butil 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 2) (500 mg, 1,87 mmol) se colocó en un matraz con DCM (2 ml). Se añadió TFA (1,44 ml, 18,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con MP-carbonato (2 g, ~ 2,5 mmol / g de carga, de polímero macroporoso apoyado carbonato de hidrógeno). Después de remolinos durante 10 minutos el pH fue probado para asegurar todo el TFA había sido neutralizado. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. Sin purificación adicional.

Intermediario BA

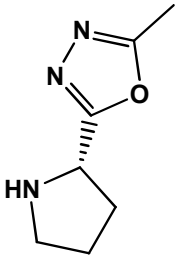
(R)-2-metil-5-(pirrolidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil) pirrolidina-3-carboxílico y acetohidrazida.

Intermediario BB

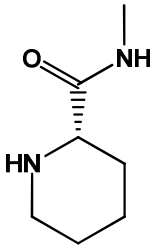
(S)-2-metil-5-(pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de Boc-L-Pro-OH y acetohidrazida.

Intermediario BC

(S)-N-metil-piperidina-2-carboxamida

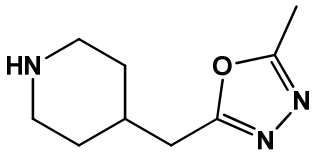


Paso 1: (S) terc-butil 2-(metilcarbamoil) piperidina-1-carboxilato

(S)-1-(terc-butoxicarbonil) piperidina-2-carboxílico (1,00 g, 4,36 mmol) y clorhidrato de metilamina (2,94 g, 43,6 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (3 ml). DIPEA (3,81 ml, 21,81 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (5,09 ml, 8,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y

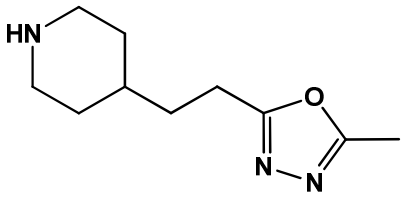
salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (1H, s), 4,48 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,60 (3H, d), 2,03 (1H, m), 1,51 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,22 (2H, m).
Paso 2: (S)-N-metil-piperidina-2-carboxamida
(S) terc-butilo se añadió 2-(metilcarbamoil) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 1) (700 mg, 2,89 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) .TFA (1,11 mL, 14,44 mmol) y la reacción mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite incoloro.
El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con MP-carbonato (5 g, 2,5 mmol ~ / g de carga, de polímero macroporoso apoyado carbonato de hidrógeno). Después de remolinos durante 10 minutos el pH fue probado para asegurar todo el TFA había sido neutralizado. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Sin purificación adicional.

Intermediario BD
2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de 2-(1-(tert-butoxicarbonil) piperidin-4-il) acético y acetohidrazida;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,63 (1H, br s), 8,32 (1H, br s), 3,28 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,80 (2H, d), 2,43 (3H, s), 2,03 (1H, m), 1,81 (2H, m), 1,40 (2H, m).

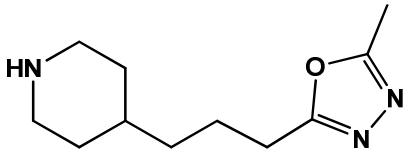
BE Intermedio
2-metil-5-(2-(4-il-piperidin) etil)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de 3-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) propanoico y acetohidrazida; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,10 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,63 (2H, m), 2,45 (3H, s), 1,72 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,47 (1H, m), 1,15 (2H, m).

Intermediario BF

2-metil-5-(3-(4-il-piperidin) propil)-1,3,4-oxadiazol



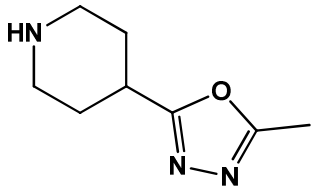
Paso 1: de terc-butilo 4-(4-(2-acetilhidrazinil)-4-oxobutil) piperidina-1-carboxilato 4-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) butanoico (comercialmente disponible) (2,00 g, 6,50 mmol) y acetohidrazida (0,588 g, 7,15 mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc (10 ml). DIPEA (3,40 ml, 19,49 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc) (5,69 mL, 9,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para dar el compuesto del título.

Paso 2: 4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) propil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo 4-(4-(2-acetilhidrazinil)-4-oxobutil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (paso 1) (2,00 g, 6,11 mmol) se colocó en un matraz con DCM (75 ml). DIPEA (6,40 ml, 36,7 mmol) se añadió seguido por PS-PPh3 (4,36 g, 9,16 mmol) y hexacloroetano (4,34 g, 18,33 mmol). Después de agitar a 45 °C en durante 4 horas, la PS-PPh3 se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH 10: 1). Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título;

Paso 3: 2-metil-5-(3-(4-il-piperidin) propil)-1,3,4-oxadiazol
de terc-butilo Se colocó 4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) propil) piperidina-1-carboxilato (paso 2) (530 mg, 1,71 mmol) en un matraz con DCM (2 ml). Se añadió TFA (1,32 mL, 17,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con MP-carbonato (2 g, ~ 2,5 mmol / g de carga, de polímero

macroporoso apoyado carbonato de hidrógeno). Después de remolinos durante 10 minutos el pH fue probado para asegurar todo el TFA había sido neutralizado. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. Sin purificación adicional.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,15 (muy amplio s), 3,12 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,70 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,70 (4H, m), 1,45 (1H, m), 1,28 (2H, m), 1,12 (2H, m).

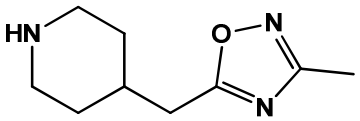
Intermediario BG
2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: 4-(2-acetilhidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
Se añadió T3P® (50% en acetato de etilo) (73,2 ml, 124 mmol) gota a gota a una solución de 1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-carboxílico (disponible comercialmente) (30 g, 113 mmol), acetohidrazida (9,20 g, 124 mmol) y DIPEA (59,2 ml, 339 mmol) en EtOAc (500 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para dar el compuesto del título.
LCMS: Rt 0,84 min; MS m / z 284 [M-H]-; Método 2minLowpHv03
Paso 2: 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
SMOPEX®-PPh3, 1 mmol / g (19,3 g, 19,28 mmol) se añadió a una solución de terc-butil 4-(2-acetilhidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 1) (5 g, 17,52 mmol), hexacloroetano (12,45 g, 52,6 mmol) y DIPEA (3,06 ml, 17,52 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y la resina se lavó con DCM (3 x 100 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc. Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título;
LC MS: Rt 1,03 min; MS m / z 268,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 3: 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol
TFA (15 ml) se añadió cuidadosamente a una solución de terc-butil 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 2) (2,3 g, 8,60 mmol) en DCM

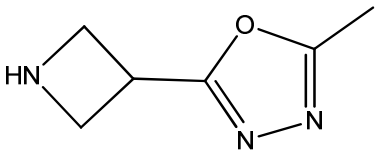
(15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.Toluene (30 ml) se añadió y la mezcla se concentró a vacío a una forma de una goma. Éter (100 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 1 h. El sólido blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con éter (2 x 50 ml) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,89 (1H, br s), 8,62 (1H, br s), 3,30 (3H, m), 3,07 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,89 (2H, m).

Intermediario BH
3-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de 2-(1-(tert-butoxicarbonil) piperidin-4-il) acético y (Z)-N'-hidroxiacetimidamida;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,62 (1H, br s), 8,31 (1H, br s), 3,28 (2H, m), 2,90 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,11 (1H, m), 1,82 (2H, m), 1,41 (2H, m).

Intermediario BI
2-(azetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: N'-acetil-1-benzhidrilazetidin-3-carbohidrazida
Al ácido 1-benzhidrilazetidin-3-carboxílico (preparado según la patente US2008 / 214815 A1, página 73 ejemplo 83) en DCM (10 ml) se añadió acetohidrazida (disponible comercialmente) y trietilamina (2,321 ml, 16,65 mmol) seguido de T3P® 50% en DMF (2,92 mL, 5,00 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. T3P® (50% en DMF) (2,92 ml, 5,00 mmol), se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por

cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 2-(1-Benzhidrilazetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

A la N'-acetil-1-benzhidrilazetidine-3-carbohidrazida (554 mg, 1,713 mmol) en DCM (8 ml) se añadió DIPEA (1,795 mL, 10,28 mmol), trifenilfosfina unida polímero (3 mmol / g de carga) (1,224 mg , 2,57 mmol) y hexacloroetano (1,217 mg, 5,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y la solución se filtró bajo vacío y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo;

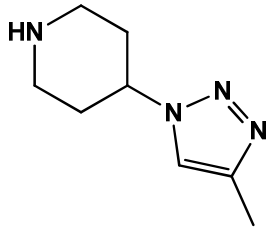
LC-MS: Rt = 0,77 min; [M+H]+ 306,2, Método 2minLowpH

Paso 3: 2-(azetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Para 2-(1-benzhidrilazetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (186 mg, 0,609 mmol) en etanol (5 ml) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (10%) (77 mg, 0,055 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (4 bar) a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se filtró a través de un cartucho de Celite® (2,5 g) seguido de un cartucho Isolute®SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Intermediario C

4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina



Paso 1: 4-((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 12,42 mmol) se colocó en un matraz con THF seco (25 ml) y se enfrió utilizando un baño de hielo. Se añadió trietilamina (2,60 ml, 18,63 mmol) se añadió seguido por la adición gota a gota de cloruro de mesilo (1,16 ml, 14,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C

durante 3 horas y después se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1M, se sentó. NaHCO3, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como un cristalino sólido blanquecino;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,81 (1H, m), 3,60 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,18 (2H, m), 1,90 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Paso 2: 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, terc-4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de butilo, 4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-metil-1H-1,2,3-triazol (357 mg, 4,30 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (5 ml). Se añadió hidruro de sodio (186 mg, 4,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió ((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 1) (1,00 g, 3,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas-terc-butil 4. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para proporcionar:

Paso 2a Producto: terc-butil 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 (1H, s), 4,60 (1H, m), 3,93 (2H, m), 2,98 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,03 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Producto Paso 2b: 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidin-1-carboxilato;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (1H, s), 4,62 (1H, m), 4,02 (2H, m), 2,92 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,01 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,42 (9H, s).

Producto Paso 2c: terc-butil 4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato;

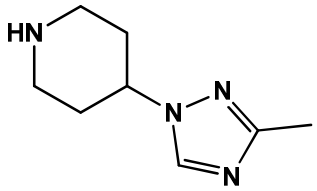
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (1H, s), 4,51 (1H, m), 4,08 (2H, m), 2,97 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,95 (2H, m), 1,87 (2H, m), 1,42 (9H, s).

Paso 3: 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina

Se colocó 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo metilo (paso Producto 2b) (120 mg, 0,45 mmol) en un matraz con DCM (0,5 ml). Se añadió TFA (0,347 ml, 4,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se trató con MP-carbonato (1 g, ~ 2,5 mmol / g de carga, de polímero macroporoso apoyado carbonato de hidrógeno). Después de remolinos durante 10 minutos el pH fue probado para asegurar todo el TFA había sido neutralizado. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. Sin purificación adicional.

Intermediario CA

4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina



Paso 1: 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-5-metil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

3-metil-1H-1,2,4-triazol (375 mg, 4,51 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (5 ml). Se añadió hidruro de sodio (195 mg, 4,89 mmol) y la RM se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 4-((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato de de terc-butilo (Intermediario C, paso 1) (1,00 g, 3.58mmol) y luego se añadió y la RM se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para proporcionar:

Paso Producto 1a: 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (1H, s), 4,48 (1H, m), 4,01 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,99 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Paso 1b Producto: 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

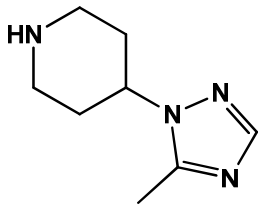
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,79 (1H, s), 4,45 (1H, m), 4,02 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,41 (3H, s), 1,82 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,41 (9H, s).

Paso 2: 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C paso 3 utilizando 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título.

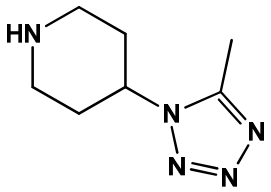
Intermediario CB

4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina



Paso 1: 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
y 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-5-metil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
Véase le intermediario CA (paso 2)
Paso 2: 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina
El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C paso 3 utilizando 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario CC
4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina



Paso 1: 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
y 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
5-metil-2H-tetrazol (181 mg, 2,15 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (5 ml). Se añadió hidruro de sodio (93 mg, 2,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió ((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato de metilo (Intermediario C, paso 1) (500 mg, 1,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas-terc-butil 4. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para proporcionar:
Producto Paso 1a: 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,50 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,03 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,18 (2H, m), 1,88 (2H, m), 1,41 (9H, s).
Producto Paso 1b: 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

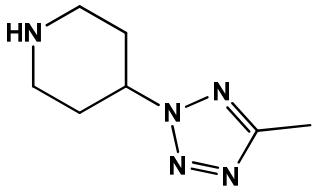
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,65 (1H, m), 4,08 (2H, m), 2,93 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,01 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Paso 2: 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C paso 3 utilizando 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butil para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario CD

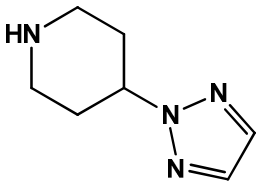
4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C mediante la sustitución de 4-metil-1H-1,2,3-triazol (paso 2) con 5-metil-2H-tetrazol. Se aislaron dos productos en este paso; 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo fue tomada para el paso 3.

Intermediario CE

4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina

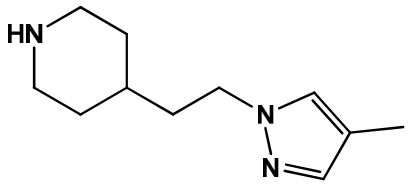


Paso 1: 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
y 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

1,2,3-triazol (148 mg, 2,15 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (5 ml). Se añadió hidruro de sodio (93 mg, 2,33 mmol) y la RM se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió ((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato (Intermediario C, paso 1) (500 mg, 1,79 mmol) y la RM se agitó a 100 °C durante 4 horas-terc-butil 4. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el

disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para proporcionar:
Paso Producto 1a: terc-butil 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (1H, s), 4,73 (1H, m), 3,97 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,41 (9H, s).
Paso 1b Producto: terc-butil 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de etilo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (1H, s), 7,73 (1H, s), 4,73 (1H, m), 4,07 (2H, m), 2,93 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,41 (9H, s).
Paso 2: 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina
El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C paso 3 utilizando terc-butil 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario CF
4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina



Paso 1: 4-(2-((metilsulfonil) oxi) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
4-(hidroxietil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (disponible comercialmente) (1,00 g, 4,36 mmol) se colocó en un matraz con THF seco (10 ml) y se enfrió utilizando un baño de hielo. Se añadió trietilamina (0,53 g, 5,23 mmol) se añadió seguido de la adición gota a gota de cloruro de mesilo (0,60 g, 5,23 mmol). Después de agitar a 0 ° C durante 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y se sentó. NaHCO3. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,23 (2H, t), 4,02 (1H, m), 3,91 (2H, m), 3,18 (3H, s), 2,69 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,60 (2H, t), 1,40 (9H, s), 1,00 (2H, m).
Paso 2: 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
4-(2-((metilsulfonil) oxi) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (paso 1) (500 mg, 1,70 mmol) y 4-metil-1H-pirazol (168 mg, 2,04 mmol) se colocaron en un frasco con DMF seco (5 ml). Se añadió carbonato potásico (471 mg, 3,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$,

se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con-iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para dar el compuesto del título;

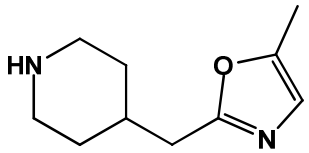
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (1H, s), 7,20 (1H, s), 4,05 (2H, t), 3,90 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,69 (2H, t), 1,62 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,31 (1H, m), 1,00 (2H, m).

Paso 3: 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina

de terc-butilo 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina-1-carboxilato de metilo (280 mg, 0,954 mmol) se colocó en un matraz con MeOH seco (1 ml). Se añadió HCl 4 M / dioxano (1,19 mL, 4,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.El se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario CG

5-metil-2-(piperidin-4-ilmetil) oxazol



Paso 1: 4-(2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) acético (2,00 g, 8,22 mmol) y 2-aminopropan-1-ol (3,09 g, 41,1 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (10 ml). Se añadió T3P® (50% en DMF) (9,60 ml, 16,44 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y se sentó. $NaHCO_3$. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que cristalizó lentamente;

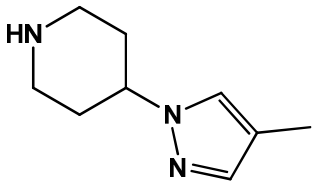
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (1H, t), 3,90 (2H, m), 3,84 (2H, d), 3,10 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,02 (2H, d), 1,82 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,00 (2H, m).

Paso 2: 4-((2-il-5-metiloxazol) metil) piperidina-1-carboxilato de de terc-butilo

4-(2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 5,35 mmol) se colocó en un matraz con DCM seco (50 ml). Se añadió cloruro de oro (III) (0,325 g, 1,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.El mezcla resultante se repartió entre DCM y se sentó. $NaHCO_3$. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente

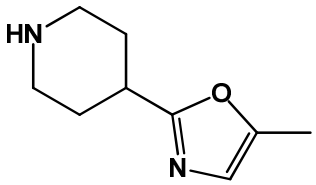
se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc para dar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,70 (1H, s), 3,90 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,60 (2H, d), 2,28 (3H, s), 1,88 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,09 (2H, m).
Paso 3: 5-metil-2-(piperidin-4-ilmetil) oxazol
4-((5-metiloxazol-2-il) metil) piperidina se colocó-1-carboxilato de terc-butilo (paso 2) (400 mg, 1,43 mmol) en un matraz con DCM seco (5 ml). Se añadió TFA (1,00 mL, 12,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,60 (1H, ancho s), 8,23 (1H, ancho s), 6,72 (1H, s), 3,28 (2H, m), 2,88 (2H, m), 2,69 (2H, d), 2,25 (3H, s), 2,00 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,38 (2H, m).

Intermediario CH
4-(4-metil-1H-pirazol-1-il) piperidina



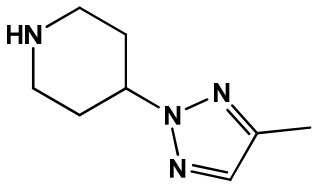
El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario CF partir de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

Intermediario CI
5-metil-2-(piperidin-4-il) oxazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario CG partir de ácido 1-(terc-butoxicarbonil) piperidina-4-carboxílico y prop-2-in-1-amina;

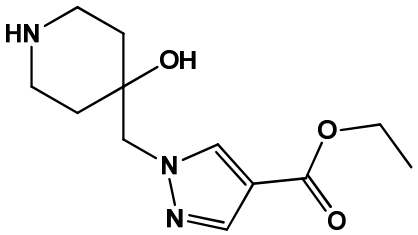
Intermediario CJ
4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermediario C paso 2) mediante un método similar al Intermediario C paso 3 ;

Intermediario D

1-((4-hidroxipiperidin-4-il) metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Paso 1: 4-((1-il-1H-pirazol) metil 4-(etoxicarbonil))-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

1-oxa-6-azaespiro [2,5] octano-6-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,69 mmol) y etil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo (0,789 g, 5,63 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (10 ml). Se añadió carbonato potásico (1,296 g, 9,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título; LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 354,5; Método 2minLowpHv03

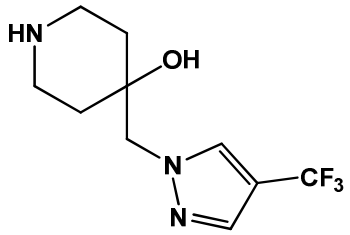
Paso 2: 1-((4-hidroxipiperidin-4-il) metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

de 4-((4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il) metil)-4-se colocó hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (paso 1) (1,50 g, 4,24 mmol) en un matraz con EtOH seco (5 ml). Se añadió HCl 4 M en dioxano (5,31 mL, 21,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,90 (1H, ancho s), 8,58 (1H, ancho s), 8,28 (1H, s), 7,89 (1H, s), 4,22 (2H, q), 4.18 (2H, s), 3,58 (1H, s), 3,10 (2H, m), 2,99 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,51 (2H, m), 1,25 (3H, t).

Intermediario DA

4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il) metil) piperidin-4-ol

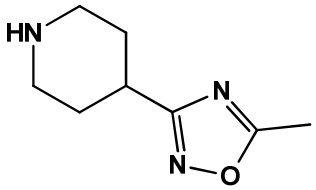


El compuesto del título se preparó por un método similar al producto Intermediario D mediante la sustitución de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (paso 1) con 4-(trifluorometil)-1H-pirazol;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,93 (1H, ancho s), 8,62 (1H, ancho s), 8,31 (1H, s), 7,92 (1H, s), 4,22 (2H, s), 3,59 (1H, s), 3,11 (2H, m), 2,99 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,52 (2H, m).

Intermediario E

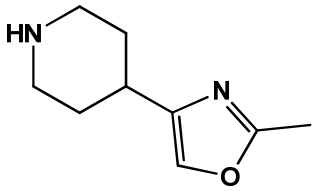
5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título está disponible comercialmente como la sal de clorhidrato.

Intermediario F

2-metil-4-(piperidin-4-il) oxazol



Paso 1: 4-(2-bromoacetil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-acetilpiperidina 1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 8,80 mmol) se colocó en un matraz con THF seco (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a-78 °C y litio bis (trimetilsilil) amida (1 M en tolueno) (9,24 ml, 9,24 mmol) se añadió lentamente durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a-78 °C durante 1 hora. Cloruro de trimetilsililo (1,24 ml, 9,68 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y volvió a enfriar a-78 °C. Bromo (0,453 ml, 8,80 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó volver a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una mezcla de 10% de tiosulfato de sodio (20 ml) y se sentó. de cloruro de amonio (20 ml). La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color marrón claro sólido;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,42 (2H, s), 3,82 (2H, m), 2,70 (3H, m), 1,72 (2H, m), 1,30 (9H, s), 1,22 (2H, metro).

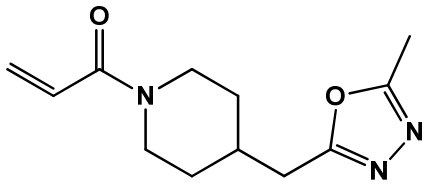
Paso 2: 2-metil-4-(piperidin-4-il) oxazol

4-(2-bromoacetil) piperidina-1-carboxilato de de terc-butilo (paso 1) (500 mg, 1,63 mmol) y acetamida (1929 mg, 32,7 mmol) se colocaron en un matraz y se calienta a 130 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en EtOAc (50 ml) y la susepsion resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,63 (1H, ancho s), 8,39 (1H, ancho s), 7,78 (1H, s), 3,30 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,02 (2H, m), 1,69 (2H, m).

Intermediario G

1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona

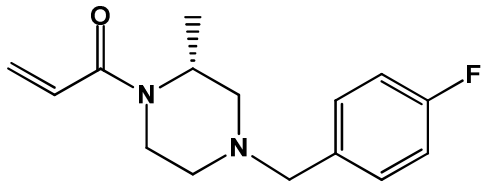


2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) (6,00 g, 14,66 mmol) y trietilamina (7,42 g, 73,3 mmol) se colocaron en un matraz con DCM seco (100 ml) y se enfrió utilizando un baño de hielo. Se añadió cloruro de acriloilo (1,59 g, 17,59 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con

agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite naranja. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) proporcionando el compuesto del título como un aceite dorado;
LC-MS Rt = 0,73 min; [M+H]+ 236,2; Método 2minLowpHv03

Intermediario GA

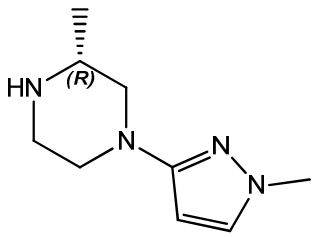
(R)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metil-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona



Paso 1: (R)-1-(4-fluorobencil)-3-metilpiperazina
(R)-2-metilpiperazina (15,5 g, 155 mmol) y 1-(clorometil)-4-fluorobenceno (23,49 g, 162 mmol) se colocaron en un matraz con MeOH seco (250 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (39 g, 464 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sales se separaron por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido resultante se calentó a reflujo en solución caliente EtOAc.The / suspensión se filtró en caliente para eliminar más sales y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró en iso-hexano y el sólido se eliminó por filtración. El licor madre se concentró al vacío y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título.
Paso 2: (R)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metil-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(4-gluorobenzil)-3-metilpiperazina (paso 1) y cloruro de acriloilo usando un método similar al Intermediario G.

Intermediario H

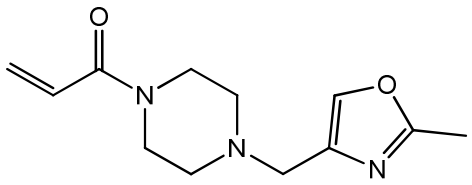
(R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il) Piperazina



Paso 1: (R) 2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Diciclohexilfosfino2'4'6'triisopropil bifenilo (11,46 mg, 0,024 mmol) y tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (22,01 mg, 0,024 mmol) en DME (1 ml) se agitó durante 3 minutos. En un matraz de fondo redondo separado 10 ml, terc-butóxido sódico (64,7 mg, 0,673 mmol) y 3-yodo-1-metil-1H-pirazol (0,052 ml, 0,481 mmol) se mezclaron en DME (1 ml) para dar una suspensión blanca. A esta mezcla se añadió la suspensión de catalizador seguido de terc-butóxido sódico (64,7 mg, 0,673 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja oscuro.
Paso 2: Piperazina (R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)
(R) 2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (73 mg, 0,260 mmol) en DCM (3 ml) se trató con TFA (1 mL, 12,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se aplicó a una columna Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH para dar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,15 (1H, s), 5,62 (1H, s), 3,76 (3H, s), 3,59 (1H, m), 3,51 (1H, m), 2,90-3,10 (3H, m), 2,70 (1H, m), 2,32 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,10 (3H, d).

Intermediario IA

1-(4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

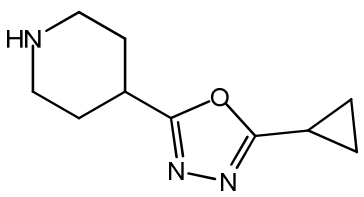


Paso 1: 4-((4-il-2-metiloxazol) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo
Triacetoxiborohidruro de sodio (2,29 g, 10,80 mmol) se añadió a una solución de terc-butilo piperazina-1-carboxilato de etilo (1,68 g, 9,00 mmol) y 2-metiloxazol-4-carbaldehído (1,00 g, 9,00 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) y la mezcla se se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró a vacío para 5 ml y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del producto

bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (1H, s), 3,35 (2H, s), 3,28 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,32 (4H, m), 1,40 (9H, s).
Paso 2: 2-metil-4-(piperazin-1-ilmetil) oxazol
TFA (2 ml) se añadió a una solución de 4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (paso 1) (850 mg, 3,02 mmol) en DCM (20 ml) y se la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró a vacío, el residuo se disolvió en DCM y se concentró a vacío y se trituró con éter para dar el compuesto del título como una sal de ditrifluoroacetato.
Paso 3: 1-(4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
Se añadió cloruro de acriloilo (0,262 mL, 3,23 mmol) gota a gota a una solución de 4--2-metil (piperazin-1-ilmetil) oxazol (paso 2) (1,1 g, 2,69 mmol) y TEA (1,873 ml, 13,44 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las soluciones acuosas se combinaron, se saturó con cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH al 10% en DCM utilizando la configuración predeterminada del instrumento. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo;
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,44 (1H, s), 6,47 (1H, dd), 6,29 (1H, dd), 5,70 (1H, dd), 3,75 (2H, m), 3,62 (1H, m) , 3,47 (2H, s), 2,53 (4H, m), 2,47 (3H, s)

Intermediario IB

2-ciclopropil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: 4-(2-(ciclopropanocarbonil) hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Al ácido ciclopropanocarboxílico (disponible comercialmente) (0,164 ml, 2,055 mmol) y 4-(hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (disponible comercialmente) (500 mg, 2,055 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (1,432 mL, 10,28 mmol) seguido de T3P® (50% en DMF) (1,440 ml, 2,466 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

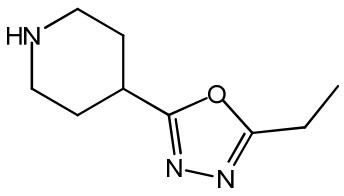
Al 4-(2-(ciclopropanocarbonil) hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butil (593 mg, 1,904 mmol) en THF (10 ml) se añadió reactivo de Burgess (1,135 mg, 4,76 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: 2-ciclopropil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol

Al 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (593 mg, 2,021 mmol) en DCM (7 ml) se añadió TFA (1,869 ml, 24,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermediario IC

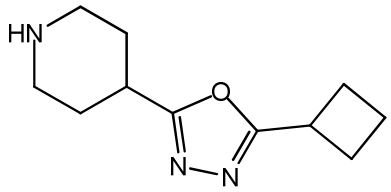
2-etil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario IB a partir de ácido propiónico y 4-(hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (disponible comercialmente);
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 3,59 (1H, br), 3,00-2,91 (3H, MULT), 2,81 (2H, q), 2,58 (2H, t), 1,88 (2H, br d), 1,57 (2H, q), 1,24 (3H, t).

Intermediario ID

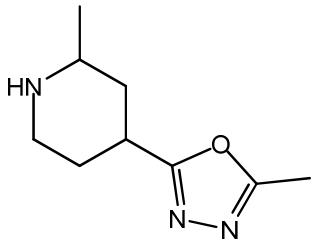
2-ciclobutil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario IB a partir del ácido ciclobutanocarboxílico y 4-(hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Intermediario J

2-metil-5-(2-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: 2-metilpiperidina-4-carboxilato de metilo
Al metil 2-cloro-6-metilisonicotinato (1 g, 5,39 mmol) en etanol (10,78 ml) se añadió catalizador de Nishimura (0,052 g, 0,108 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 18 h. Se añadió catalizador de Nishimura adicional (100 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un cartucho de Celite® (10 g) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,87 (1H, br), 3,63 (3H, s), 3,25 (1H, br d), 3,1 (1H, mult br), 2,86 (1H, t), 2,68 (1H, t), 1,99 (2H, t), 1,67 (2H, t), 1,67 (1H, q), 1,47 (1H, q), 1,24 (3H, d).

Paso 2: 1-terc-butil 4-metil-2-metilpiperidina-1,4 dicarboxilato

Al 2-metilpiperidina-4-carboxilato de metilo (8,7 g, 44,9 mmol) en DCM (96 ml) y metanol (16,04 ml) se añadió trietilamina (8,14 ml, 58,4 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en una baño de hielo. Dicarbonato de di-terc-butilo (14,60 ml, 62,9 mmol) seguido por trietilamina (8,14 ml, 58,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.

A la mezcla de reacción se le añadió HCl 0,1 M y la porción acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre un fueron de separación de fases de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y la porción orgánica se lavó con exceso de agua, salmuera, se secó sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Paso 3: 1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpiperidina-4-carboxílico

Para 4-metil-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1 terc-butilo (12,28 g, 47,7 mmol) en THF (250 ml) se añadió hidróxido de litio 2M (71,6 ml, 143 mmol) y la mezcla se agitó a la habitación temperatura durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con DCM y la fase acuosa se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El producto se extrajo utilizando DCM y los extractos orgánicos se secaron sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Paso 4: 4-(2-acetilhidrazinecarbonil)-2-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

T3P® 50% en DMF (2,504 ml, 4,29 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-piperidina-4-carboxílico (1 g, 3,57 mmol), acetohidrazida (disponible comercialmente) (0,265 g, 3,57 mmol) y trietilamina (1,993 ml, 14,30 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título.

Paso 5: 2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Al 4-(2-acetilhidrazinecarbonil)-2-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 2,61 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (2,73 ml, 15,63 mmol), trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol / g de carga) (1861 mg, 3,91 mmol) y hexacloroetano (1,850 mg, 7,82 mmol). La reacción se calentó a 45 °C durante 4 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró bajo vacío. El disolvente se eliminó a presión

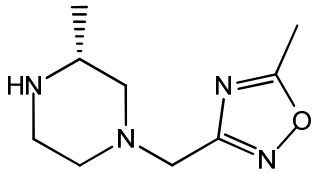
reducida. Al residuo se le añadió DCM y la porción orgánica se lavó con HCl 1M, se secó sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

Paso 6: 2-metil-5-(2-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol

Al 2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (620 mg, 2,204 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2,037 ml, 26,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute ® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermediario K

(R)-5-metil-3-((3-metil-piperazin-1-il) metil)-1,2,4-oxadiazol



Paso 1: (R) 4-(cianometil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al (R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,497 mmol) en THF (10 ml) se añadió tetrametilguanidina (0,458 ml, 3,62 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió bromoacetonitrilo (0,209 ml, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc y agua. La porción orgánica se lavó con exceso de agua, salmuera, se secó sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: (R) 4-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butil

Para (R)-4-(cianometil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butil (250 mg, 1,045 mmol) en metanol (10 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (123 mg, 1,776 mmol) seguido de tetrametilguanidina (0,225 ml, 1,776 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 4 h. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina adicional (123 mg, 1,776 mmol) y tetrametilguanidina (0,225 ml, 1,776 mmol) y se continuó calentando a 70 °C durante otras 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió

EtOAc. La porción orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre una fase de separación de columna y el el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Paso 3: (R, Z) 4-(2-(acetoxiimino)-2-aminoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butil

Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,617 ml, 1,057 mmol) gota a gota a una solución de (R)-4-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0,881 mmol), ácido acético (0,050 ml, 0,881 mmol) y trietilamina (0,614 ml, 4,41 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se vertió en EtOAc y se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se usó sin purificación adicional.

Paso 4: (R) 2-metil-4-((1,2,4-oxadiazol-3-il-5-metil) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butil

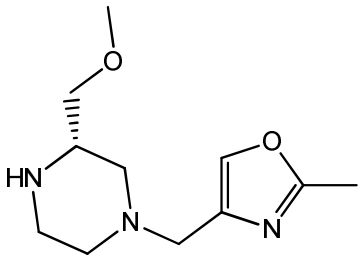
Para (R, Z)-4-(2-(acetoxiimino)-2-aminoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butil (277 mg, 0,881 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió una espátula de molecular tamices y la mezcla resultante se calentó usando radiación de microondas a 120 °C durante 4 h. Los tamices moleculares se separaron por filtración en vacío y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Paso 5: (R)-5-metil-3-((3-metil-piperazin-1-il) metil)-1,2,4-oxadiazol

Para (R) terc-butil-2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil) piperazina-1-carboxilato (119 mg, 0,402 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,371 ml, 4,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida y el producto bruto se utilizó sin purificación adicional.

Intermediario L

(S)-4-((1-il-piperazin) metil 3-(metoximetil))-2-metiloxazol



Paso 1: (S) 2-(hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al se añadió 2-(hidroximetil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,462 mmol) en MeOH (3 ml) y ácido acético (0,300 ml) (S) 2-metiloxazol-4-carbaldehído (disponible en el comercio) (77 mg, 0,694 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadió 2-picolina borano (78 mg, 0,740 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Paso 2: (S) 2-(metoximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

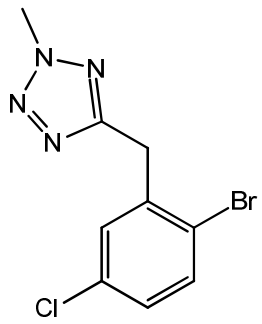
Al (S)-2-(hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (111 mg, 0,356 mmol) hidruro de sodio se añadió a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno (17,11 mg, 0,428 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos. Se añadió yodometano (0,027 ml, 0,428 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 72 h. EtOAc se añadió a la mezcla de reacción y la porción orgánica se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: (S)-4-((1-il-piperazin) metil 3-(metoximetil))-2-metiloxazol

Para (S) terc-butil-2-(metoximetil)-4-(((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato (90 mg, 0,277 mmol) se añadió TFA en DCM (3 ml) 0,256 ml, 3,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermediario M

5-(2-Bromo-5-clorobencil)-2-metil-2H-tetrazol



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorofenil) acetonitrilo

KCN (0,275 g, 4,22 mmol) se añadió a una mezcla de 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (1 g, 3,52 mmol) en DMF (4 ml) y agua (4,00 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano para dar el producto del título como un sólido blanco.

Paso 2: 5-(2-Bromo-5-clorobencil)-2H-tetrazol

2-(2-Bromo-5-clorofenil) acetonitrilo (paso 1) (100 mg, 0,434 mmol), clorhidrato de trietilamina (71,7 mg, 0,521 mmol) y NaN_3 (33,8 mg, 0,521 mmol) se combinaron en tolueno (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, HCl 1 M (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se añadieron y se continuó agitando durante 30 min. Las capas resultantes se separaron y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se concentraron a vacío. Se añadió NaOH 2 M (20 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó con HCl conc. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó en la estufa de vacío para dar el compuesto del título;

LC MS: Rt 0,93 min; MS m / z 273,0, 275,0, 277,1 [M + H] +; Método 2minLowpHv01 LISTEAN1-007-EXP026-2 se registró como NVP-AFQ926-NX-3.

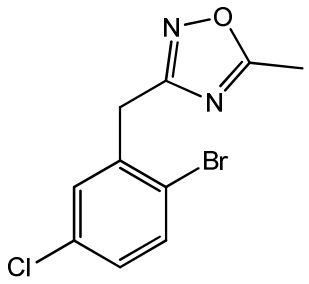
Paso 3: 5-(2-Bromo-5-clorobencil)-2-metil-2H-tetrazol,

El siguiente procedimiento se llevó a cabo de acuerdo con Bioorganic y química medicinal 19, 19, 2.011, 5749:

MeI (0,022 ml, 0,358 mmol) se añadió cuidadosamente a una solución de 5-(2-bromo-5-clorobencil)-2H-tetrazol (89 mg, 0,325 mmol) y trietilamina (0,054 ml, 0,390 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche.La mezcla de reacción se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo cromatografía sobre sílice con elución de EtOAc en iso-hexano para dar el producto del título como un sólido blanco.
LC MS; Rt 1,18 min; MS m / z 287,4, 289,4, 291,4 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Un segundo regioisómero se aisló también:
5-(2-Bromo-5-clorobencil)-1-metil-2H-tetrazol
LC MS: Rt 1,00 min; MS m / z 287,3, 289,3, 291,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Intermediario N

3-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol



Paso 1: (Z)-2-(2-Bromo-5-clorofenil)-N'-hidroxiacetimidamida
(Preparado de acuerdo con J. Med Chem 2.008, 51 (11), 3.182-3.193):
$NH_2OH.HCl$ (102 mg, 1,464 mmol) se añadió a una mezcla que comprende 2-(2-bromo-5-clorofenil) acetonitrilo (Intermediario M, Paso 1) (250 mg, 1,085 mmol) y K_2CO_3 (150 mg, 1,085 mmol) en EtOH (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se inactivó con solución de HCl 1 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un compuesto del título como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente paso sin purificación adicional;
LC MS: Rt 0,51 min; MS m / z 263,1, 265,1, 267,1 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Paso 2: (Z)-N'-acetoxi-2-(2-bromo-5-clorofenil) acetimidamida
Se añadió cloruro de acetilo (0,026 ml, 0,361 mmol) gota a gota a una solución de (Z)-2-(2-bromo-5-clorofenil)-N'-hidroxiacetimidamida (95 mg, 0,361 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,361 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar una goma. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo en iso-hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo;
LCMS: Rt 0,96 min; MS m / z 305,1, 307,0, 309,0 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Paso 3: 3-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol
Una mezcla que comprende (Z)-N'-acetoxi-2-(2-bromo-5-clorofenil) acetimidamida (paso 2) (56 mg, 0,183 mmol) y hexacloroetano (130 mg, 0,550 mmol) en AcOH (2 ml) se agitó brevemente y se calentó en el uso de radiación de microondas durante 1 hora a 100 ° C. Se añadió una porción adicional de hexacloroetano (43 mg, 0,183 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 1 hora a 100 ° C. Se añadió tolueno (20 ml) y la mezcla se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo en isohexano dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo;
LC MS: Rt 1.20min; MS m / z 287,3, 289,3, 291,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Datos biológicos:

Los compuestos de la invención son adecuados como inhibidores de ATX y pueden ser probados en los siguientes ensayos.

Reactivos – el LPC (oleoil (18:1)) se adquirió de Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL) y se solubilizaron en metanol a 20 mM. Amplex Red se obtuvo de Invitrogen Life Technologies (Paisley, Reino Unido) y se disolvió en DMSO a 10 mM. Colina oxidasa y peroxidasa de rábano picante (HRP) se obtuvieron de Sigma Aldrich (Dorset, UK) y se disolvieron en HBSS a 20 U / ml y 200 U / ml, respectivamente. Todos los reactivos se almacenaron a-20 ℃ en alícuotas de un solo uso. Todas las mediciones experimentales se realizaron en tampón de ensayo compuesto inmediatamente antes del uso (HBSS, 0,01% de BSA esencialmente graso ácido libre).

Proteína-Recombinante humana ATX se preparó a Novartis (Basilea, CH) en una preparación de células de riñón embrionario humano (HEK), y se almacenó en alícuotas de un solo uso de 26 mg / ml (26 mM) existencias almacenadas a-80 ℃.

Método-Todas las mediciones experimentales se realizaron en placas negras de poliestireno de 384 pozos (bajo volumen, de fondo redondo, Corning (3676)). se utiliza PerkinElmer EnVision (Fluorescencia Intensidad / Absorbancia monocromador) o

Tecan Infinito 200 PRO lector de placas de serie para detectar cambios en la intensidad de fluorescencia.

La evaluación de la inhibición ATX-Actividad ATX se determinó por medición de colina liberado en las reacciones que contienen ATX (10 nM), colina oxidasa (0,1 U / ml), HRP (100 U / ml), rojo Amplex (50 mM) y LPC 18: 1 (10 mM). Los compuestos de la invención se prepararon como 10 puntos de diluciones en serie de 1 M por duplicado y se pre-incubaron con ATX a 37 ℃ durante 20 minutos antes de la adición de los reactivos restantes. La colina liberada se midió a partir cambios en la intensidad de fluorescencia (? Ex 530 nm, 590 nm λem) del resurofin producto a 37 ℃ cada 2 minutos durante un período de 40 minutos. ATX actividad se midió como una pendiente de la porción lineal de la curva de progreso, típicamente entre 14 a 24 minutos.

Análisis de los datos – Los datos disminuids se exportaron a GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA), donde los datos se ajustaron a la ecuación 1.

Ecuación 1:
Y = + fondo (Arriba-fondo) / (1 + 10 ^ ((LogIC50-X) * pendiente))

Los valores de CI50 se determinan a partir de la concentración de compuesto que redujo la actividad total en un 50% y representan la media de n ≥ 2.

Tabla 1: La siguiente tabla muestra los valores de IC50 para los compuestos ejemplificados como se mide en el ensayo anterior

Tabla 1

Ejemplo no.	IC50 (M)μ
1	0.0088
2	0.0095
3	0,012
4	0.0058
5	-
5a	0.0035
5b	0.12
6	0,018
7	0.14
8	0,378
9	0.1
10	0.04

11	0,073
12	0,157
13	2,359
14	0,012
15	0,062
16	0,011
17	0,024
18	0,037
19	0,031
20	0,163
21	0,208
22	0,026
23	0,028
23a	0.0095
24	0,004
25	0.0085
26	0,031
27	0,059
28	0.0063
29	0,032
30	0,011
30a	0.0049
30b	0.1
31	0.0079
32	0.0035
33	0,053
34	0,029
34a	0,018
34b	0,149
35	0,924
36	0,171
37	0,017
38	-
38a	0.02
38b	0.41
39	0,075
40	0,042
41	0,654
42	0,436
43	2,372
44	0,535
45	0,644
46	0,204
47	0,442
48	0.07
49.1	0.02
49.2	0,477
49.3	0,129
49.4	0.12
49.5	0.32
49.6	0.11
49.7	0,151
49.8	0,354

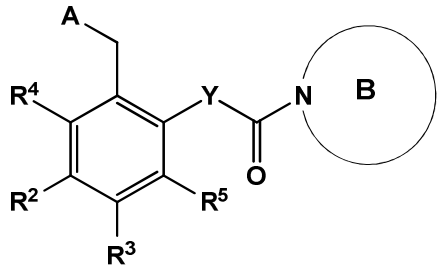
49.9	0.0059
49.10	0,024
49.11	0,014
49.12	0,049
49.13	0,017
49.14	0,085
49.15	0,127
49.16	1.06
49.17	0,222
49.18	0.13
49.19	0,176
49.20	0.11
50a	0.07
50b	0,079
49.21	0,016
51	0,077
52	0,017
53	0,002
54	0.0089
55	0,008
56	0,012
57	0,008
58	0,053
59	0,021
60	0.0088
61	0,045
62	0.0042
63	0.0055
64	0,031
sesenta y cinco	0.0055
66	0,006
66a	0.0042
66b	0.0046
67	0.0088
68	0.0045
69	0,002
70	0.0042
71	0,006
72	0.29
73	0.0042
74	0.0055
75	1,439
76	0,073
77	1,993
78	1,456
79	3,145
80	0,454
81	0,013
82	0,785
83	0,846
49.22	0.11
49.23	0,078
49.24	0,045

49.25	0.01
49.26	0.16
49.27	0.11
49.28	0.01
49.29	0,078
49.30	0,052
84	0.0081
85	0,289
86	0.0048
87	0,019
88	0,016
89	0.0035
90	0,049
91	0.16
92	0.0036
93	0.01
94	0.01
95	0,025
96	0.0083
97	0,023
98	0,066
99	0,025
100	0.0039
101	0,005
102	0,053
103	0.0053
104	0.0039
105	0.0066
106	0,028
107	0,046
108a	0,058
108 ter	0,061
109	0,016
110	0.0052
111	0,047
112	0,014
115	0,012
114	0.0039
115a	0,018
115b	0.14
116	0,033
117	0,263
118	0,024
119	0,047
120	0.0081
121	0.0069
122	0,058
123	0.0035
124	0,035
125	0.11
126	0,022
127	0.06
128	0,028

129	0,049
130	0.17
131	0,023
132	0,014
133	0,081
134	0,012
135	0,327
136	0,032
137	0.0075
138	0.0063
139	0,067
140.1	0.0059
140.2	0,064
140.3	0.03
140.4	0,043
140.5	0,025
140.6	0,042
140.7	0,042
140.8	0.0088
140.9	0,034
141	0,011
142	0,012
143	0,031
144	0,014
145	0,013
146	0,017
147	0,013
148	0.0089
149	0.0049
150	0.0069
151	0.0031
152	0.0039
153	0,002
154	0.0024
155	0,013
156	0.0053
157	0.0092

Reivindicaciones

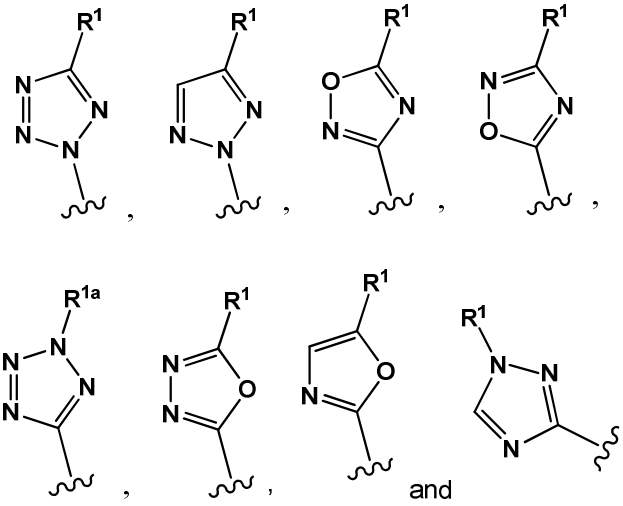
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A se selecciona del grupo que consiste en



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquilo C_{1-4};

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

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

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

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

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

B es un anillo heterocíclico nitrogenado de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo nitrogenado heterocíclico con puente de 4 a 8 miembros, en el cual el anillo heterocíclico nitrogenado de 4 a 8 miembros o el sistema de anillo nitogenado heterocíclico con puente de 4 a 8 miembros sea no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Q;

Q se selecciona del grupo que consiste en
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el que el heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ fenilo o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$) fenilo, en el cual el fenilo que no está sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a10 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$- un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 10 miembros en el cual el sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 19 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ –heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 ó 6 miembros dónde el heterociclílo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(v) alquilo C1-4;

(vi) alcoxi C1-4;

(vii) alcoxi C1-4 alquilo C1-4;

(viii) haloalquilo C1-4;

(ix) alquilo C1-4 hidroxi;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$cicloalquilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, - $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$ cicloalquenilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ heteroarilo de 5 o 6

miembros,- , $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$- heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo no son sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste X;

R^{Bd} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de X;

X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, halógeno, CN–$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ Heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- fenilo, oxo, OH, , $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo están sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} Alquilo, C_{1-4} haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

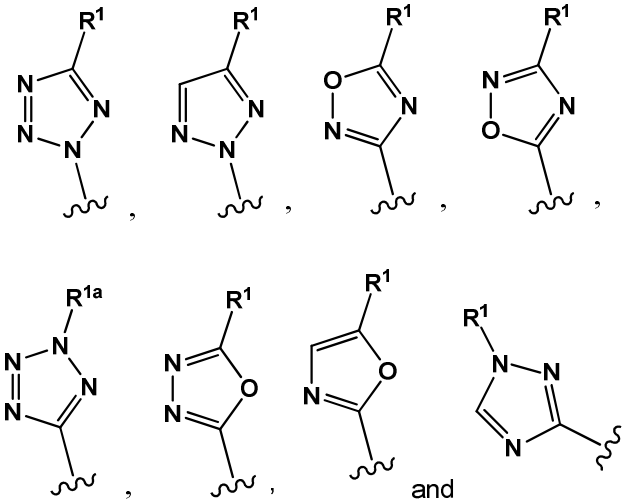
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miemebtos y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
Q y Q1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

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

2. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que
A se selecciona del grupo que consiste en



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquilo C_{1-4};

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

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

B se selecciona entre el grupo que consiste en
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,

(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo y
(8) 2,5-diazabiciclo [2.2.2] octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Q;

Q se selecciona del grupo que consiste en
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el cual el heteroarilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo en el cual el fenilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a10 miembros o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$- un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 10 miembros en el cual el sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 19 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 ó 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(v) alquilo C_{1-4};

(vi) alcoxi C_{1-4};

(vii) alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) Hidroxi C_{1-4} alquilo;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cicloalquilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, - $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$ cicloalquenilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros,- , $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$- heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo no son sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste X

R^{Bd} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de X;

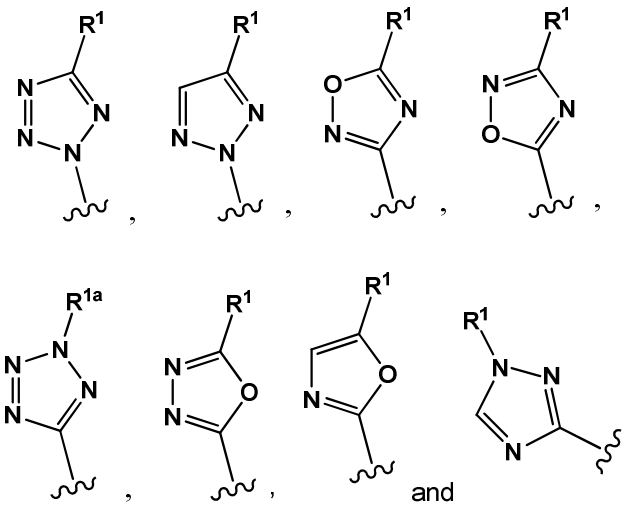
X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, halógeno, CN–$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ Heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- fenilo, oxo, OH, , $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo están sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} Alquilo, C_{1-4} haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miemebtos y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
Q y Q1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

3. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que
A se selecciona del grupo que consiste en

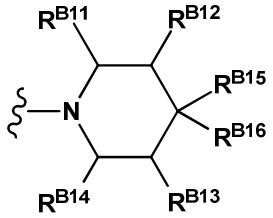


R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquilo C_{1-4};

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

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

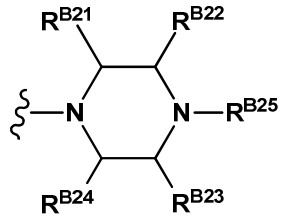
B se selecciona entre el grupo que consiste en
(1)



donde
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; y R^{B16} se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH y alquilo C_{1-4}; o

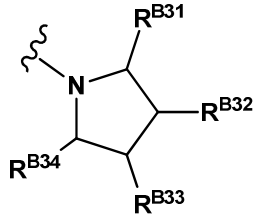
(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo y halógeno; y R^{B15} se selecciona entre el grupo que consiste en Q;

(2)



donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo y halógeno; y RB25 se selecciona entre el grupo que consiste en Q;

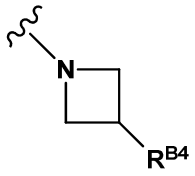
(3)



donde
(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31} se selecciona de un grupo que consta de Q; o
(3,2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona de un grupo que consta de Q; o

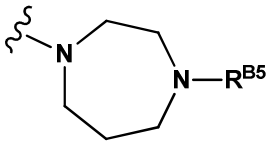
(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo y halógeno; R^{B31} se selecciona de un grupo que consta de Q;

(4)



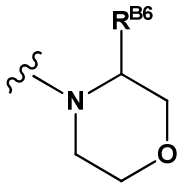
donde
R^{B4} se selecciona de un grupo que consta de Q;

(5)



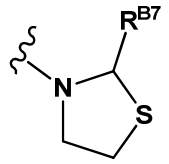
donde
R^{B5}se selecciona de un grupo que consta de Q;

(6)



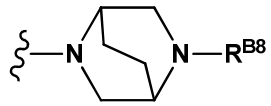
donde
R^{B6} se selecciona de un grupo que consta de Q;

(7)



donde
R^{B7} se selecciona de un grupo que consta de Q;

(8)



donde
R^{B8} se selecciona de un grupo que consta de Q;

Q se selecciona del grupo que consiste en
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el cualel heteroarilo está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo en el cual el fenilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a10 miembros o – $(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$- un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 10 miembros en el cual el sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 19 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 ó 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(v) alquilo C_{1-4};

(vi) alcoxi C_{1-4};

(vii) alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) Hidroxi C_{1-4} alquilo;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cicloalquilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, - $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros,- , $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$- heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo no son sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste X;

R^{Bd} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de X;

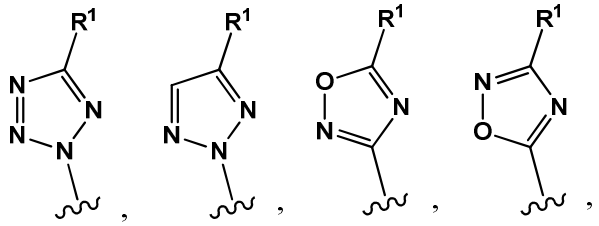
X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, halógeno, CN–$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ Heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- fenilo, oxo, OH, , $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo están sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} Alquilo, C_{1-4} haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

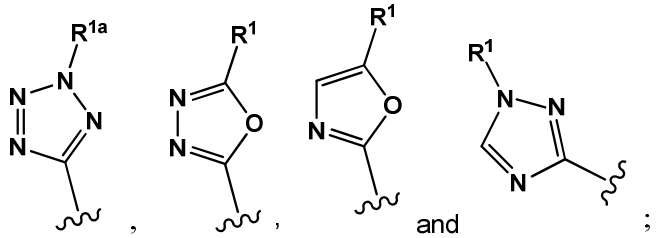
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miemebtos y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
Q y Q1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

4. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que
A se selecciona del grupo que consiste en





;

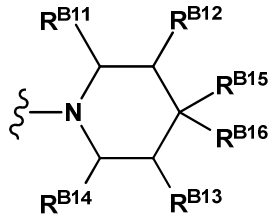
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquilo C_{1-4};

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

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

B se selecciona entre el grupo que consiste en

(1)



donde

(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona entre el grupo que consiste en Q1; y R^{B16} se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; o

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

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

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16}son H; R^{B11} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} y halógeno hidroxi; y RB15 se selecciona entre el grupo que consiste en Q1;

Q1 se selecciona del grupo que consiste

(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el cualel heteroarilo está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo en el cual el fenilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a10 miembros o – $(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$- un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 10 miembros en el cual el sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 19 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 ó 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está

sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X

(v) haloalquilo C_{1-4};

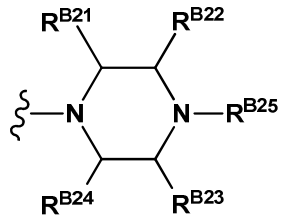
(vi) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$C(=O)OR^{Bc};

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

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

(ix) halógeno;

(2)



donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24}son H; y R^{B25} se selecciona entre el grupo que consiste en Q2; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona entre el grupo que consiste en Q2; o
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona entre el grupo que consiste en Q2; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24}son H; R^{B21}se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo y halógeno; y RB25 se selecciona entre el grupo que consiste en Q2;

Q2 se selecciona del grupo que consiste en
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ –heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el cualel heteroarilo está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) haloalquilo C_{1-4};

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

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n NR^{Bd}$-C(=O)$R^{Bc}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n NR^{Bd}$-C(=O)$R^{Bc}$;

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

(vi) halógeno;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, - $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquilo C_{3-6}, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, OH, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros,- , $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$- heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo no son sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste X;

R^{Bd} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de X;

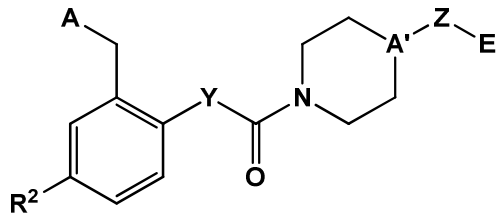
X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, halógeno, CN–$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ Heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- fenilo, oxo, OH, , $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$; en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo están sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} Alquilo, C_{1-4} haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo C_{1-4}, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

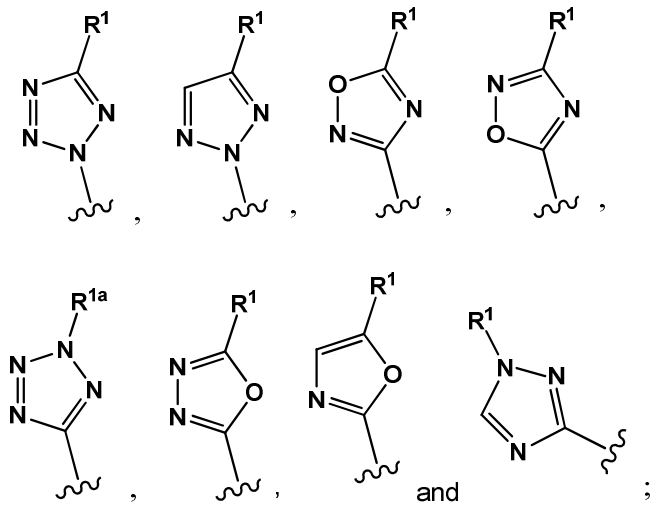
n y n1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
Q y Q1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

5. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de fórmula (Ia)



(Iowa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
donde
A se selecciona del grupo que consiste en



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquilo C_{1-4};

R^2 es halógeno, -CF3, -CF2H, -OCF3, -OCF2H, -OCH3, -CH3 o CN;

Y se selecciona del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH2-CH2-, -O-CH2-, -CH2-O-, -C(CH3)=CH- y -C=C(CH3) -;

A' es CR^6o N;
R^6 se selecciona entre H, OH y alcoxi C_{1-4};
Z se selecciona entre el grupo que consiste en $–(CR^{7a}R^{7b})_m$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$ -O–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-NR^8C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)NR^8–$(CH_2)_{m2}$- y $–(CH_2)_{m1}$-NR^8–$(CH_2)_{m2}$-;
R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};
R^8 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona entre el grupo que consiste en
(i) Heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) fenilo que está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) Un sistema de anillo biciclico fusionado a 9 a 10 miembros el cual está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

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

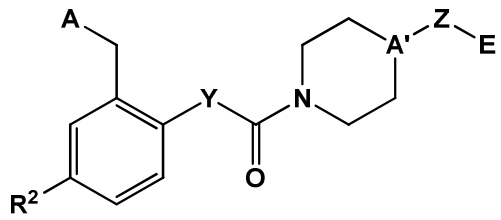
R^{Xa} Y R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo C_{1-4}, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

Q y Q1 se seleccionan del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

6. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de fórmula (Ia)

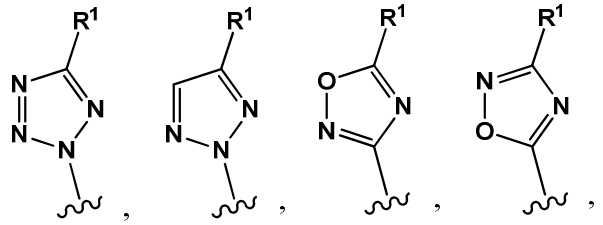


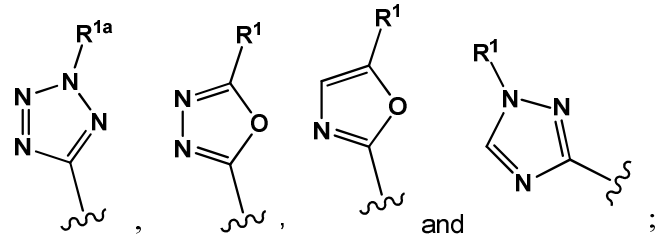
(Iowa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

A se selecciona del grupo que consiste en





;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquilo C_{1-4};

R^2 es halógeno, -CF3, -CF2H, -OCF3, -OCF2H, -OCH3, -CH3 o CN;

Y se selecciona del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH2-CH2-, -O-CH2-, -CH2-O-, -C(CH3)=CH- y -C=C(CH3) -;

A' es CR^6o N;

R^6 se selecciona entre H, OH y alcoxi C_{1-4};

Z se selecciona entre el grupo que consiste en $–(CR^{7a}R^{7b})_m$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$ -O–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-NR^8C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)NR^8–$(CH_2)_{m2}$- y $–(CH_2)_{m1}$-NR^8–$(CH_2)_{m2}$-;

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};
R^8 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona entre el grupo que consiste en
(i) oxadiazolilo;
(ii) pirazolilo;
(iii) oxazolilo;
(iv) isoxazolilo;
(v) piridinilo;
(vi) tiazolilo;
(vii) triazolilo;
(viii) pirimidinilo;
(ix) tetrazolilo;
(x) pirazinilo; y
(xi) furanilo;
donde cada anillo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

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

R^{Xa} Y R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo C_{1-4}, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miembros y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no

sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

Q y Q1 se seleccionan del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en
(S,E)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metIl-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloilo)piperidina-2-carboxamida;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfoline-4-carbonilo)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-ol)metil)fenil)acriloilo)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(piperidina-1-carbonilo)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilo)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metiloxazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-metiloxazol-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -metil-1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-2-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metiloxazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -etil 1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloilo)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etilo)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloilo)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4- ácido carboxílico;
1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona;
(E)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
(E)-3-(4-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(5-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 4- (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo;
4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 4- (5-metiloxazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pyrimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona;
(E) terc-butilo (1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) azetidin-3-il) metilcarbamato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-hydroxietil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-3-carboxamida;

(E) etil 1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N,N-dimetilbenzamida;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-acetilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N-metilacetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidine-4-ácido carboxilico;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(5-((2-metiloxazol-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroxi(4-metilthiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R, E) terc-butilo 2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -metil 1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidine-4-carboxilato;
(E) terc-butilo 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazine-1-carboxilato;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((2H-tetrazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(3-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(5-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-(3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzonitrile;
(E)-3-(4-metoxi-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-3-iloxi)-N-etilacetamida;
(E) -metil-4- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolina-3-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pyrimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-1-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E) -metil-3- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) tiazolidina-2-carboxilato de etilo;
(E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)nicotinonitrile;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(pirrolidine-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N-propilacetamida;
(E)-2-metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)benzamida;
(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidina-2-carboxamida;
(S,E)-4,4-difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidina-2-carboxamida;
(E)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-1'-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)-1,4'-bipiperidin-2-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(metoximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)ciclopropanesulfonamida;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)benzene sulfonamida;
(E)-1-(4-((4-metoxibenzil)(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -N- (1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetamida;
(E)-1-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -metil-1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-morfolino-2-oxoetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-fluorophenoxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-1-((2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-benzil-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-benzilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipirazin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-morfolinopirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(trifluorometil)morfolino)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamida;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazole-4-carboxamida;
(E)-N-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)metil)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamida;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxamida;
(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazole-4-carbonil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morfolin-2-il)etilamino)-4-etoxiciclobut-3-ene-1,2-diona;
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;
1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)phenoxi)ethanona;
(E)-1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butilamino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il)hexanamida; y
(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxi)etil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más co-agentes terapéuticamente activo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en medicina.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

14. Un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7.

15. El compuesto según la reivindicación 11, el uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, el método según la reivindicación 14, en el que la enfermedad o afección es fibrosis pulmonar idiopática.

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/063143

David BEATTIE
Wimblehurst Road
Horsham
Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británico

Urs BAETTIG
Wimblehurst Road
Horsham
Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Suizo

Darren Mark LEGRAND
Wimblehurst Road
Horsham
Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británico

Andrew Stuart LISTER
Wimblehurst Road
Horsham
Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británico

Jeffrey MCKENNA
Wimblehurst Road
Horsham
Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británico

David William PEARCE
Wimblehurst Road
Horsham
Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británico

David Andrew SANDHAM
Wimblehurst Road
Horsham
Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británico

Oliver Ross STEWARD
Wimblehurst Road
Horsham
Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británico

Christopher THOMSON
Wimblehurst Road
Horsham
Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británico

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
55793-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2014/063143	16 July 2014 (16-07-2014)	18 July 2013 (18-07-2013)
Applicant		
NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

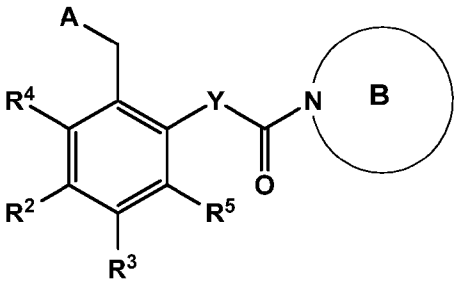
   AUTOTAXIN INHIBITORS COMPRISING A HETEROAROMATIC RING-BENZYL-AMIDE-CYCLE CORE

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to novel compounds that are autotaxin inhibitors, processes for their preparation, pharmaceutical compositions and medicaments containing them and to their use in diseases and disorders mediated by autotaxin.



(I),

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/063143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/12 C07D401/14 C07D413/14 A61K31/41 A61K31/4245
A61K31/427 A61K31/4439 A61K31/497 A61K31/506 A61K31/5377
A61K31/5513 C07D401/10 C07D401/12 C07D403/10 C07D403/14

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

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI 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 2009/046804 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SCHULTZ MELANIE [DE]; SCHIEMANN KAI [DE]; BOTT) 16 April 2009 (2009-04-16) the whole document	1-15
A	WO 2004/009588 A1 (PFIZER PROD INC [US]; BLUMBERG LAURA COOK [US]; BROWN MATTHEW FRANK [U) 29 January 2004 (2004-01-29) cited in the application claims 1-11, 13; compound 106	1-15
A	WO 2004/009533 A1 (PTC THERAPEUTICS INC [US]; TULARIK INC [US]; WILDE RICHARD G [US]; WEL) 29 January 2004 (2004-01-29) page 39; claims 1-22; compound 80	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 October 2014	07/11/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sotoca Usina, E

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/063143

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 2004/063169 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; URANO YASUHARU [JP]; SATOH SHIGEKI [J) 29 July 2004 (2004-07-29) Compounds 5, 9, 13, 22, 25, 29, 32, 34, 39, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 53, 55, 57, 59, 62, 67, 72, 75, 80, 83, 90, 93, 97, 100, 103, 105, 12, 115, 122, 125, 132, 141, 144, 147, 151, 155, 158, 161, 164, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187-194, 197-198, 203, 208-210, 22-225, 271-292, 312-317, 321-334, 339, E1-4, E6, E7-44, E47-102, E106-124; claims 1-15, 18 -----	1-15

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/063143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009046804 A1	16-04-2009	AR 068659 A1	25-11-2009
		AU 2008310117 A1	16-04-2009
		CA 2701568 A1	16-04-2009
		CN 101809001 A	18-08-2010
		DE 102007047738 A1	09-04-2009
		EA 201000558 A1	29-10-2010
		EP 2193122 A1	09-06-2010
		IL 204683 A	31-08-2014
		JP 2010540576 A	24-12-2010
		KR 20100075602 A	02-07-2010
		US 2010249132 A1	30-09-2010
		WO 2009046804 A1	16-04-2009
WO 2004009588 A1	29-01-2004	AR 040586 A1	13-04-2005
		AU 2003281527 A1	09-02-2004
		BR 0312699 A	26-04-2005
		CA 2492110 A1	29-01-2004
		CN 1668614 A	14-09-2005
		EC SP055548 A	10-03-2005
		EP 1525201 A1	27-04-2005
		GT 200300147 A	19-04-2004
		IS 7615 A	23-12-2004
		JP 2005533845 A	10-11-2005
		KR 20050028036 A	21-03-2005
		MA 27327 A1	02-05-2005
		MX PA05000757 A	19-04-2005
		OA 12886 A	15-09-2006
		PA 8577401 A1	10-03-2004
		PE 06682004 A1	25-09-2004
		US 2004063688 A1	01-04-2004
		UY 27896 A1	27-02-2004
		WO 2004009588 A1	29-01-2004
WO 2004009533 A1	29-01-2004	AU 2003254157 A1	09-02-2004
		CA 2493457 A1	29-01-2004
		EP 1525185 A1	27-04-2005
		WO 2004009533 A1	29-01-2004
WO 2004063169 A1	29-07-2004	AR 042851 A1	06-07-2005
		CA 2513436 A1	29-07-2004
		EP 1585735 A1	19-10-2005
		JP 2006518341 A	10-08-2006
		KR 20050093826 A	23-09-2005
		MX PA05007561 A	08-02-2006
		US 2004229889 A1	18-11-2004
		WO 2004063169 A1	29-07-2004

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BEATTIE, David to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 27 November 2013 (27.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BAETTIG, Urs to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 27 November 2013 (27.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LEGRAND, Darren Mark to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 04 December 2013 (04.12.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LISTER, Andrew Stuart to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 27 November 2013 (27.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MCKENNA, Jeffrey to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 27 November 2013 (27.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from PEARCE, David William to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 27 November 2013 (27.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SANDHAM, David Andrew to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 27 November 2013 (27.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from STEWARD, Oliver Ross to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 27 November 2013 (27.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from THOMSON, Christopher to Novartis Pharmaceuticals UK Limited, dated 27 November 2013 (27.11.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from Novartis Pharmaceuticals UK Limited to NOVARTIS AG, dated 18 December 2013 (18.12.2013)

Título

INHIBIDORES DE AUTOTAXINA QUE COMPRENDEN UN NÚCLEO CÍCLICO DE ANILLO HETEROAROMÁTICO- BENCIL-AMIDA

Campo Técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de autotaxina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas y medicamentos que los contienen y a su uso en enfermedades y trastornos mediados por autotaxina.

Antecedentes

La autotaxina (ATX), también conocido como ectonucleotido pirofosfatasa / fosfodiesterasa (ENPP2), es una ectoenzima secretada conocida por poseer actividad de lisofosfolipasa D (Umezu-Goto *et al*., 2002), y es responsable de producir el mediador lipídico bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA) mediante la hidrólisis de lisofosfatidilcolina (LPC) (Tokumura *et al*., 2002) . LPA está muy implicado en la patogénesis de un número de enfermedades fisio-patológicas, incluyendo el cáncer (Liu *et al*., 2009; Mills & Moolenaar, 2003), dolor neuropático (Inoue *et al*., 2004) y fibrosis (Tager *et al*., 2008). Después de la producción de LPA, el lípido se une a receptores específicos acoplados a la proteína G de los cuales hay siete isoformas conocidas (Noguchi *et al*., 2009). La unión de LPA activa múltiples vías de señalización (Mills & Moolenaar, 2003) incluyendo la migración celular (van Dijk *et al*., 1998), proliferación y supervivencia (Brindley, 2004). Otras respuestas celulares incluyen contracción del músculo liso, apoptosis y la agregación plaquetaria (Tigyi & Parrill, 2003) .

ATX fue identificado originalmente como un factor celular estimulante de la motilidad después del aislamiento a partir de células de melanoma humano A2058 (Stracke *et al*., 1992). Los trabajos posteriores sobre la enzima se enfocaron en su papel como factor de movilidad debido a su expresión aberrante en muchos tipos de cáncer como el cáncer de mama y el cáncer renal (Stassar *et al*., 2001), Linfoma de Hodgkin (Baumforth *et al*., 2005), Linfoma folicular (Masuda *et al*., 2008), así como fibrosis del pulmón y riñón (Hama *et al*., 2004). Diez años después de su descubrimiento, ATX se caracterizó como una lisofosfolipasa secretada (lysoPLD) (Tokumura *et al*., 2002; Gesta *et al*., 2002) . Desde entonces ratones knockout de genes ATX han demostrado que el eje de señalización ATX-LPA desempeña un papel fundamental durante el

desarrollo embrionario del sistema cardiovascular y neural (Tanaka *et al.*, 2006; van Meeteren *et al.*, 2006), lo que resulta en letalidad embrionaria temprana (Bachner *et al.*, 1999).

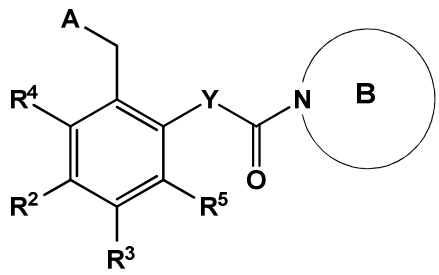
ATX pertenece a una familia de proteínas llamadas nucleótidos pirofosfatasa/fosfodiesterasa (NPP), codificadas por el gen ENPP. La familia se compone de siete enzimas estructuralmente relacionadas (ENPP 1-7) conservadas dentro de los vertebrados que se numeran según su descubrimiento. Se definieron originalmente por su capacidad para hidrolizar enlaces de pirofosfato o fosfodiéster de varios nucleótidos y derivados nucleótidos *in vitro* (Stefan *et al.*, 1999; Goding *et al.*, 1998; Gijsbers *et al.*, 2001), aunque ésteres ENPP2 y de colina fosfato (ENPP6 y 7) tienen una actividad específica para otras moléculas extracelulares no nucleótidas. ENPP2 (ATX) es único dentro de la familia, ya que es la única proteína secretada, mientras que otros miembros ENPP son proteínas de transmembrana (Stefan *et al.*, 2005).

Por lo tanto, hay una necesidad de inhibidores potentes de ATX.

WO2004/009588 (Pfizer) se refiere a compuestos bicíclicos de piperidina para uso como antagonistas de CCR1.
WO2006 / 066948 (Schering) se refiere a derivados de piperidina para uso como antagonistas de CCR1.
WO2005/079769 (Schering) se refiere a derivados de piperazina para uso como antagonistas de CCR1.
WO2004/037796 (Novartis) se refiere a derivados de 1-(4-bencilpiperazin-1-il) -3-fenilpropenona para su uso como antagonistas de CCR1.
WO1998/56771 (Schering) relates to N-bencilpiperazine derivates for use as chemokine antagonists.

Resumen de la Invención

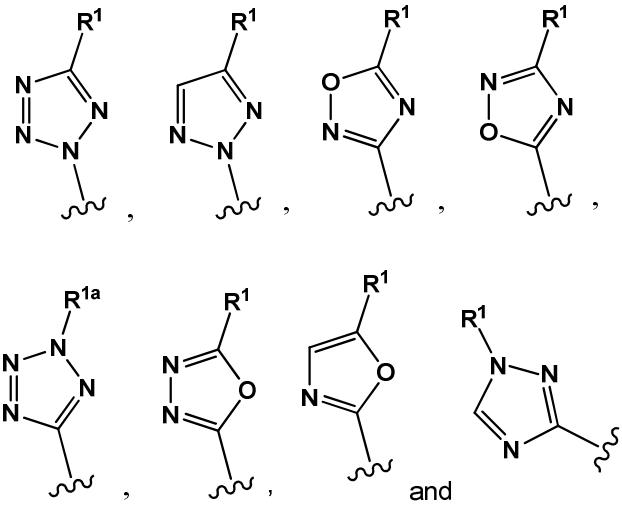
En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

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

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o es sustituido por 1 ta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y C_{1-4}alquilo; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el C_{3-6}cicloalquilo, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2;

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

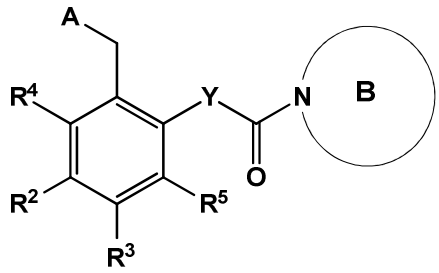
En otro aspecto, la invención se relaciona con procesos para preparar compuestos del primer aspecto.

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

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

Descripción de las Realizaciones

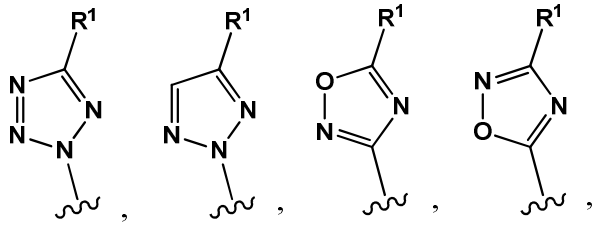
Modalidad 1: Un compuesto según la fórmula (I)

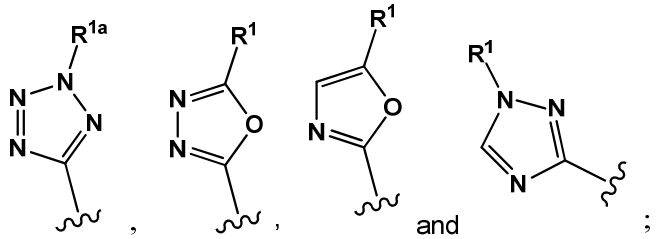


(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A se selecciona del grupo que consta de





;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterociciclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterociciclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o es sustituido por 1 ta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y C_{1-4}alquilo; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el C_{3-6}cicloalquilo, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

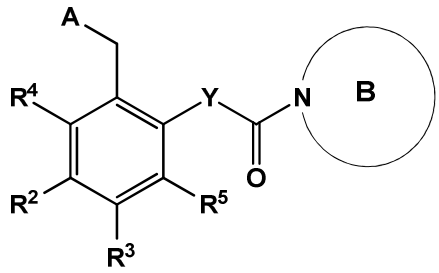
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2;

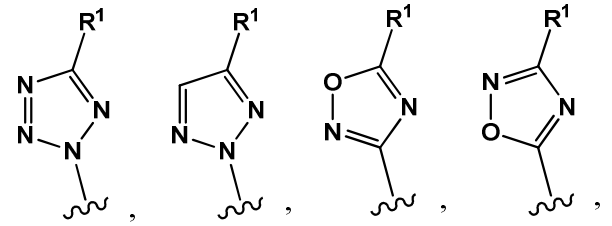
con la condición de que el compuesto no sea 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmeti)-fenoxi]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona.

Modalidad 1,1: Un compuesto según la fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde
A se selecciona del grupo que consta de

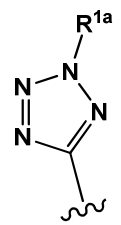


,

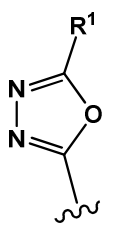
,

,

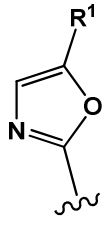
,



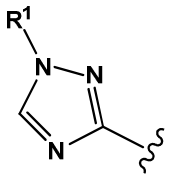
,



,



and



;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

(vi) alcoxilo C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, C_{1-4}alquilo, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe};
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

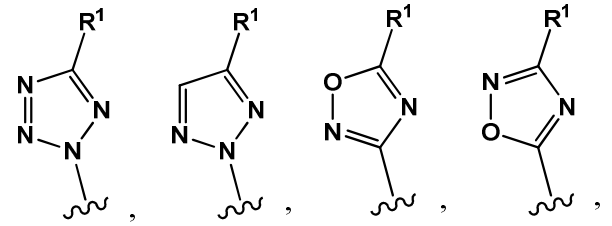
luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, acoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$- cicloalquiloC$_{3-6}$, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5

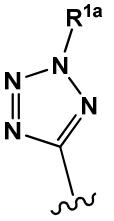
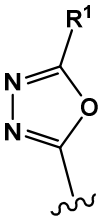
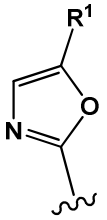
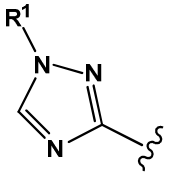
o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

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

El Compuesto 2-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenoxi]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-fenoxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona es divulgado en WO2004/009588 (Pfizer) el cual se relaciona con compuestos bíciclicos de piperidina para utilizar como antagonistas CCR1.

Modalidad 2: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de


,
,
,
,


, 
, 
and 
;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

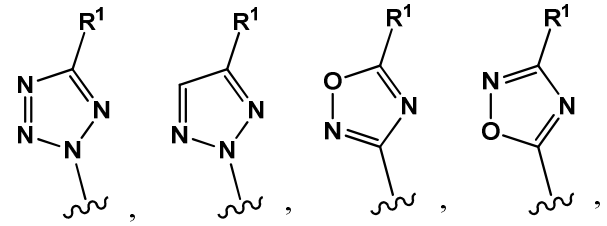
R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2;

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

Modalidad 2,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde

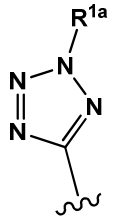
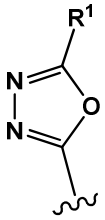
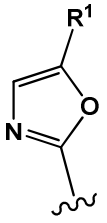
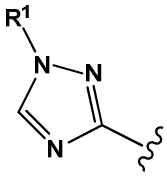
A se selecciona del grupo que consta de


,

,

,

,


,

,

and

;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B es un anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado, tal anillo heterociclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno o un sistema de anillo heterocicliclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno puenteado es no sustituido o es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –

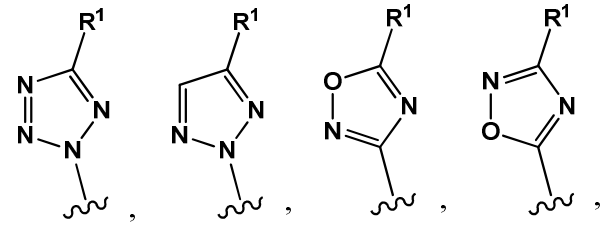
$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

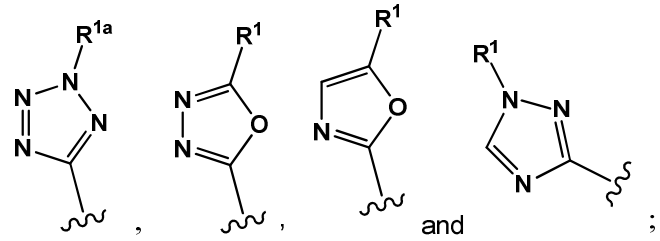
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, acoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- cicloalquiloC_{3-6}, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

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

Modalidad 3: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de





R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,
(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo, y
(8) 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o es sustituido por 1 ta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

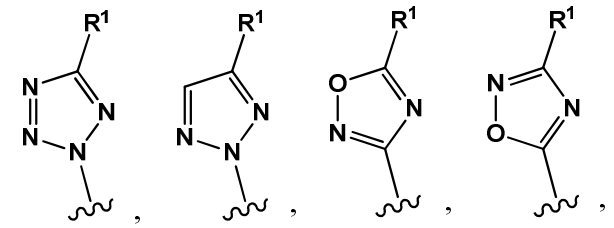
X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

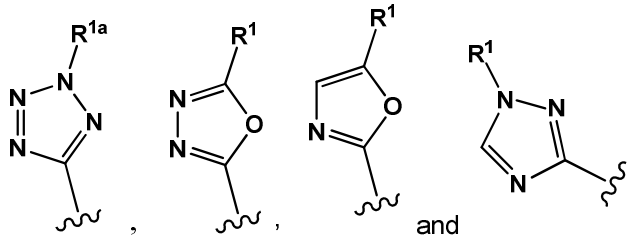
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 3,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de


, , , ,


, , and ;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,
(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo, y
(8) 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo,

fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{1-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

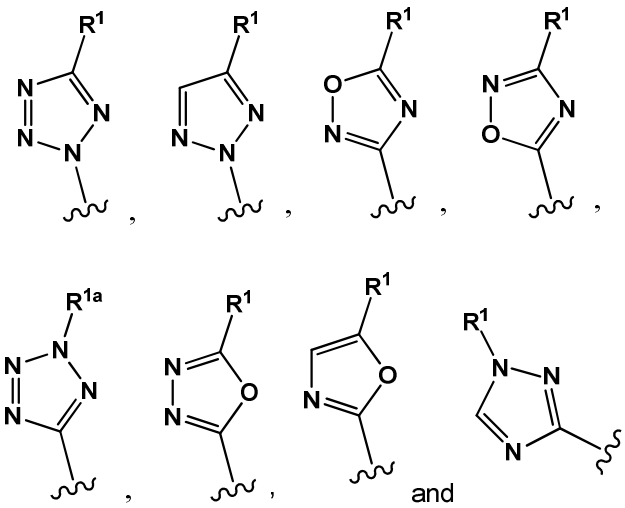
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{1-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de C_{1-4} alcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxiC_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxilo$_{1-4}$alquilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{1-6} cicloalquilo, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 4: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,
(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo, y
(8) 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxilo C$_{1-4}$;

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquilo$_{1-4}$, OH, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC$_{1-4}$; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, halógeno, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no

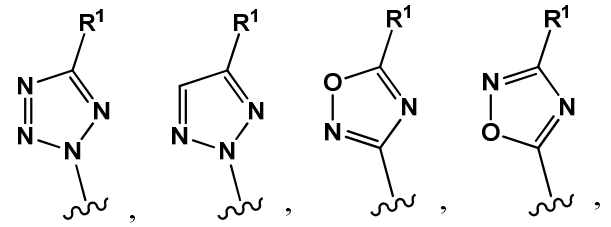
sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

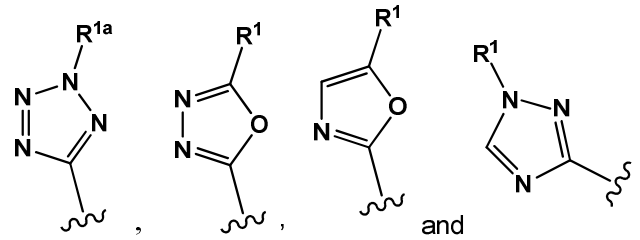
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 4,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de





and ;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,
(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo, y
(8) 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{1-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

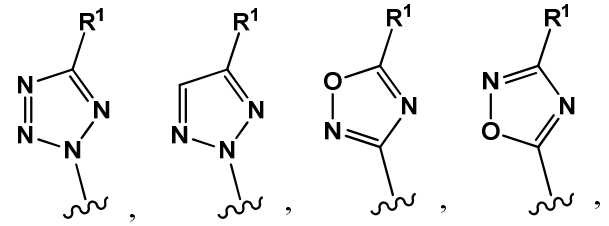
luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

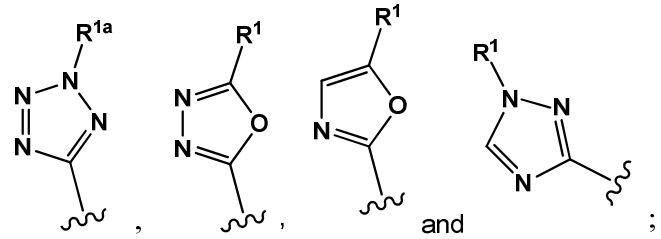
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 5: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde

A se selecciona del grupo que consta de





;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

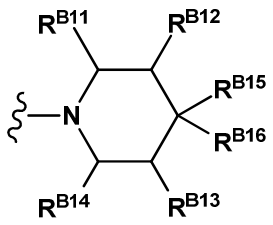
R^4 es halógeno y R^2, R^3 y R^5 son H; o

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

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

B se selecciona del grupo que consta de

(1)



en donde

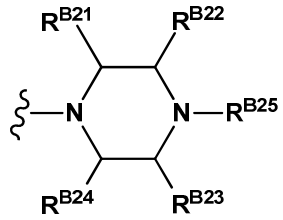
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH y C_{1-4} alquilo; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q;

(2)



en donde

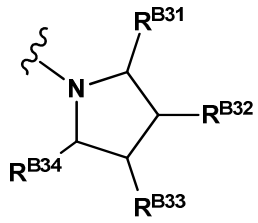
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q;

(3)



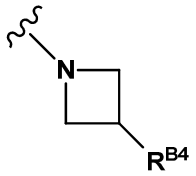
en donde

(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31}se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q;

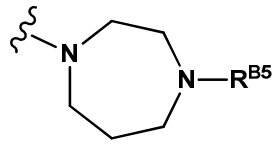
(4)



en donde

R^{B4} se selecciona del grupo que consta de Q;

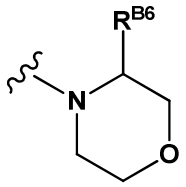
(5)



en donde

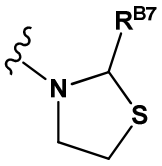
R^{B5} se selecciona del grupo que consta de Q;

(6)



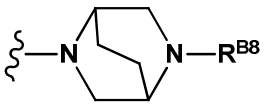
en donde
R^{B6} se selecciona del grupo que consta de Q;

(7)



en donde
R^{B7}se selecciona del grupo que consta de Q;

(8)



en donde
R^{B8} se selecciona del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o es sustituido por 1 ta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros,

tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxilo C$_{1-4}$;

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquilo$_{1-4}$, OH, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC$_{1-4}$; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

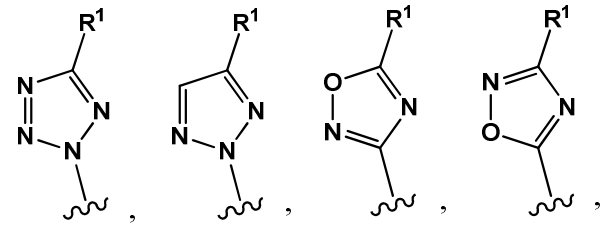
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-}$

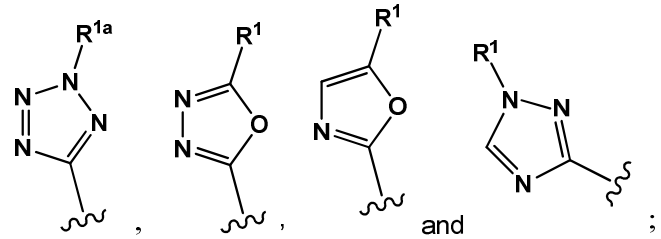
$_4$alquiloC$_{1-4}$, OH –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 5,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de





;

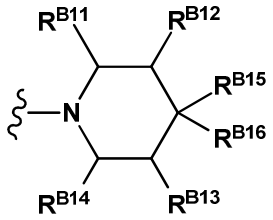
R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C$_{1-4}$;
R^{1a} es alquiloC$_{1-4}$;

R^2 es halógeno, -CF$_3$, -CF$_2$H, -OCF$_3$, -OCF$_2$H, -OCH$_3$, -CH$_3$ o CN, y R^3, R^4 y R^5 son H; o
R^3 es halógeno y R^2, R^4 y R^5 son H; o

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

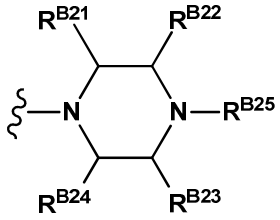
Y se selecciona a partir del grupo que consta de $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ y $-C=C(CH_3)-$;

B se selecciona del grupo que consta de
(1)



en donde
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH y C_{1-4} alquilo; o
(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q;

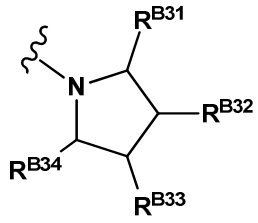
(2)



en donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q; o

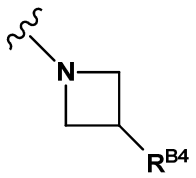
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q;

(3)



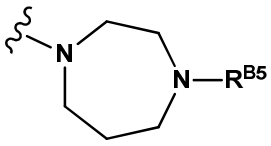
en donde
(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(3.2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona del grupo que consta de Q; o
(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q;

(4)



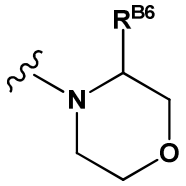
en donde
R^{B4} se selecciona del grupo que consta de Q;

(5)



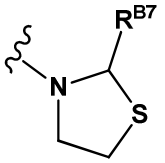
en donde
R^{B5} se selecciona del grupo que consta de Q;

(6)



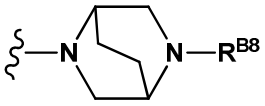
en donde
R^{B6} se selecciona del grupo que consta de Q;

(7)



en donde
R^{B7}se selecciona del grupo que consta de Q;

(8)



en donde
R^{B8} se selecciona del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de

anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) alquilo C_{1-4};

alcoxilo (vi) C_{1-4};

(vii) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) hidroxi-alquilo C_{1-4};

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

(xii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC(=O)OR^{Be}$;

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el

cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

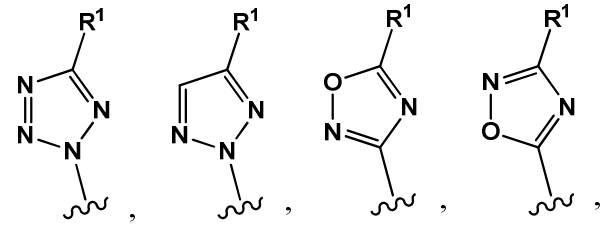
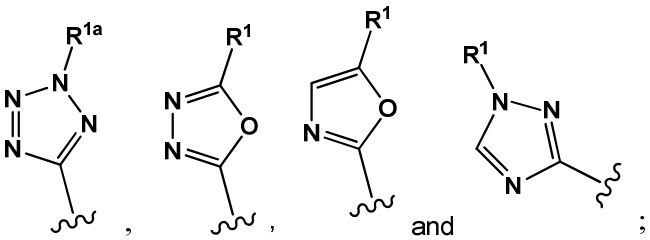
en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe};
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 6: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de

;

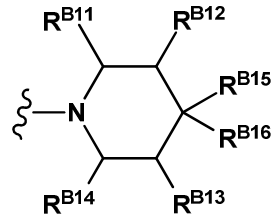
R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de

(1)



en donde

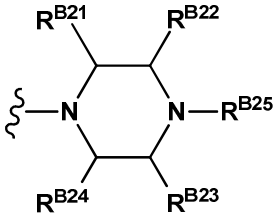
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH y C_{1-4} alquilo; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q;

(2)



en donde

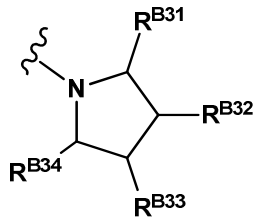
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q;

(3)



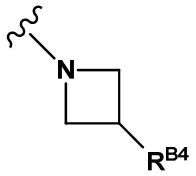
en donde

(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q;

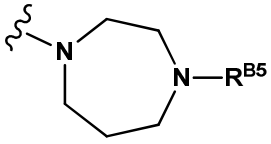
(4)



en donde

R^{B4} se selecciona del grupo que consta de Q;

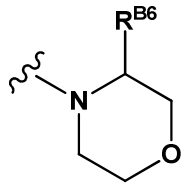
(5)



en donde

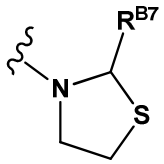
R^{B5} se selecciona del grupo que consta de Q;

(6)



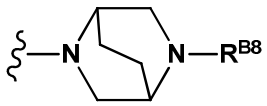
en donde
R^{B6} se selecciona del grupo que consta de Q;

(7)



en donde
R^{B7}se selecciona del grupo que consta de Q;

(8)



en donde
R^{B8} se selecciona del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros cuyo heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -sistema de anillo bicìclico condensado de 9 a 10 miembros o -$(CR^{Ba}R^{Bb})$-O-$_{n1}(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ - sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros, tal sistema de anillo biciclico fusionado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 o heterociclilo de 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxilo C$_{1-4}$;

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquilo$_{1-4}$, OH, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC$_{1-4}$; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

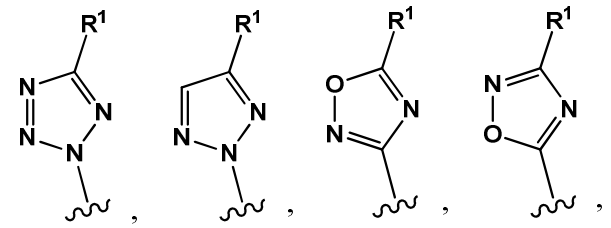
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-

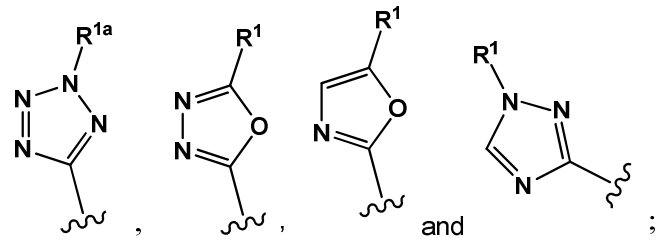
cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 6,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de





;

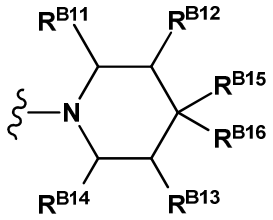
R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C$_{1-4}$;
R^{1a} es alquiloC$_{1-4}$;

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

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

B se selecciona del grupo que consta de

(1)



en donde

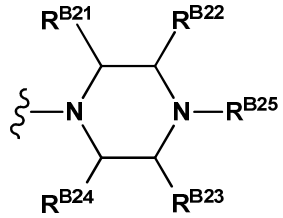
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH y C_{1-4} alquilo; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q;

(2)



en donde

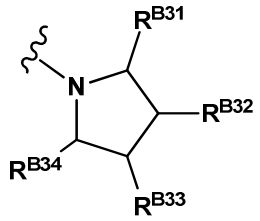
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q;

(3)



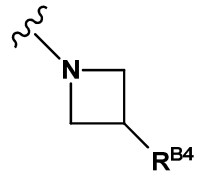
en donde

(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona del grupo que consta de Q; o

(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; R^{B31} se selecciona del grupo que consta de Q;

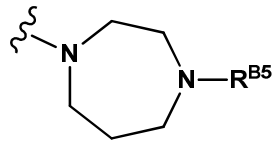
(4)



en donde

R^{B4} se selecciona del grupo que consta de Q;

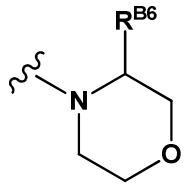
(5)



en donde

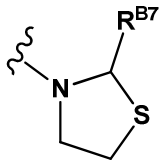
R^{B5} se selecciona del grupo que consta de Q;

(6)



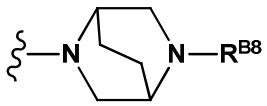
en donde
R^{B6} se selecciona del grupo que consta de Q;

(7)



en donde
R^{B7}se selecciona del grupo que consta de Q;

(8)



en donde
R^{B8} se selecciona del grupo que consta de Q;

Q se selecciona a partir del grupo que consta de
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o $–O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) alquilo C_{1-4};

(v) alcoxilo C_{1-4};

(vi) alcoxiloC_{1-4} alquilo C_{1-4};

(vii) haloalquiloC_{1-4};

(viii) hidroxi-haloalquilo C_{1-4};

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ cicloalquilo C_{3-6};

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xix) halógeno;

(xx) OH;

(xxi) oxo; y

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquiloC_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

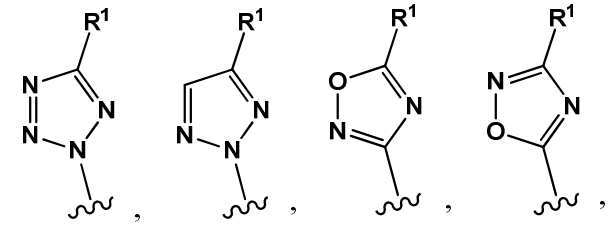
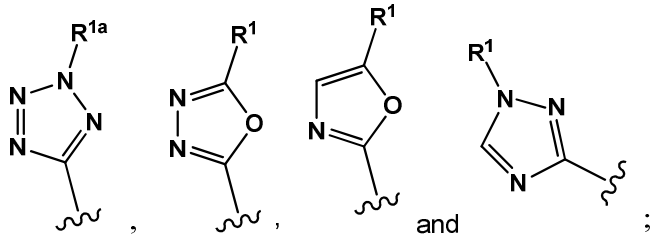
luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;

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

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 7: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde

A se selecciona del grupo que consta de

;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

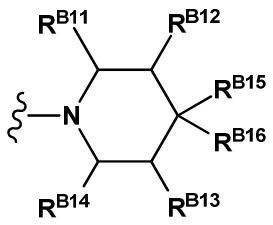
R^4 es halógeno y R^2, R^3 y R^5 son H; o

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

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

B se selecciona del grupo que consta de

(1)



en donde

(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q1; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4}; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q1; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q1; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q1;

Q1 se selecciona del grupo que consta de

(i) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) haloalquiloC_{1-4};

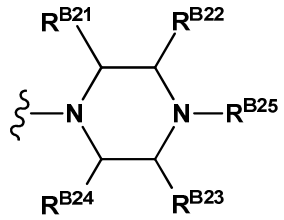
(vi) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$C(=O)OR^{Bc};

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

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

(ix) halógeno;

(2)



en donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q2;

Q2 se selecciona del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) haloalquiloC_{1-4};

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

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

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

(vi) halógeno;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxilo C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquilo$_{1-4}$, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o $R^{Bd\ y}$ R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalqueniloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

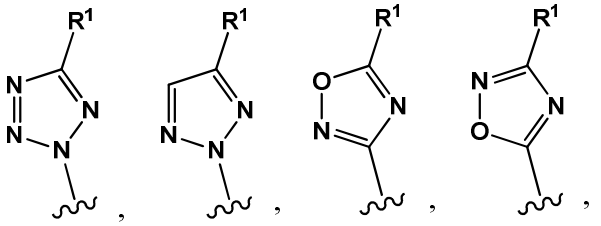
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heterociclilo y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

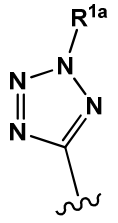
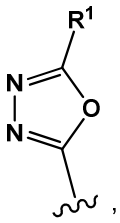
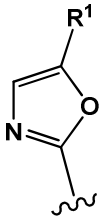
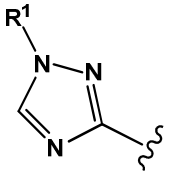
n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
q y q1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 7,1: Un compuesto o sal según la modalidad 1, en donde
A se selecciona del grupo que consta de


,

,

,

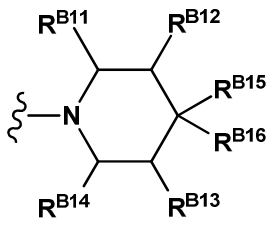
,

,

,

and

;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

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

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

B se selecciona del grupo que consta de
(1)



en donde

(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q1; y R^{B16} se selecciona del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4}; o

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona del grupo que consta de Q1; o

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona del grupo que consta de Q1; o

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4} y halógeno; y R^{B15} se selecciona del grupo que consta de Q1;

Q1 se selecciona del grupo que consta de

(i) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-fenilo tal fenilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros tal sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(v) haloalquiloC_{1-4};

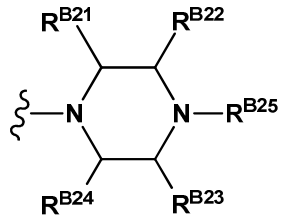
(vi) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$C(=O)OR^{Bc};

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

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

(ix) halógeno;

(2)



en donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona del grupo que consta de Q2; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4} alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4} y halógeno; y R^{B25} se selecciona del grupo que consta de Q2;

Q2 se selecciona del grupo que consta de
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros o $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-heteroarilo de 5 o 6 miembros dicho heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) haloalquiloC_{1-4};

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

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

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

(vi) halógeno;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxilo C$_{1-4}$;

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –($CR^{Ba}R^{Bb}$)$_{n1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH, –($CR^{Ba}R^{Bb}$)$_{n1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –($CR^{Ba}R^{Bb}$)$_{n1}$-fenilo y –($CR^{Ba}R^{Bb}$)$_{n1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

R^{Bd} se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C$_{1-4}$; o

R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-fenilo, oxo, OH, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-C(=O)R^{Xc}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

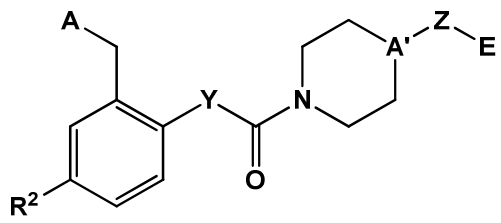
n y n1 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando Q1, Q2 o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando Q1, Q2 o R^{Bc} es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 8: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

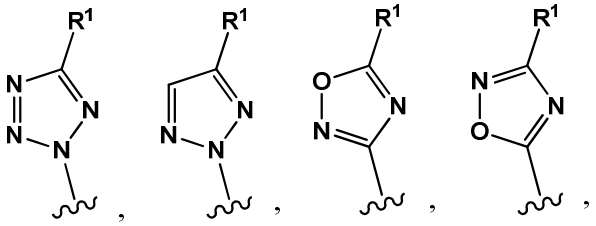


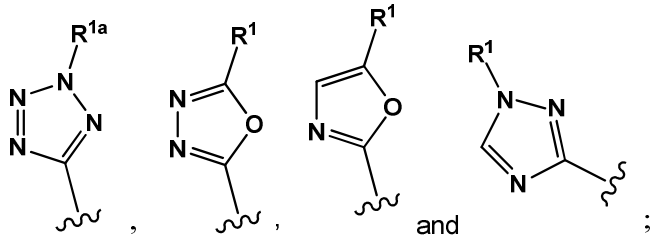
(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de





R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $–(CR^{7a}R^{7b})_m$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$ -O–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-NR^8C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)NR^8–$(CH_2)_{m2}$- y $–(CH_2)_{m1}$-NR^8–$(CH_2)_{m2}$-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) fenilo el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

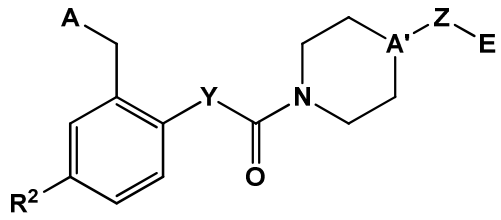
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-

alquiloC$_{1-4}$, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, C$_{1-4}$alcoxi-alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 8,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

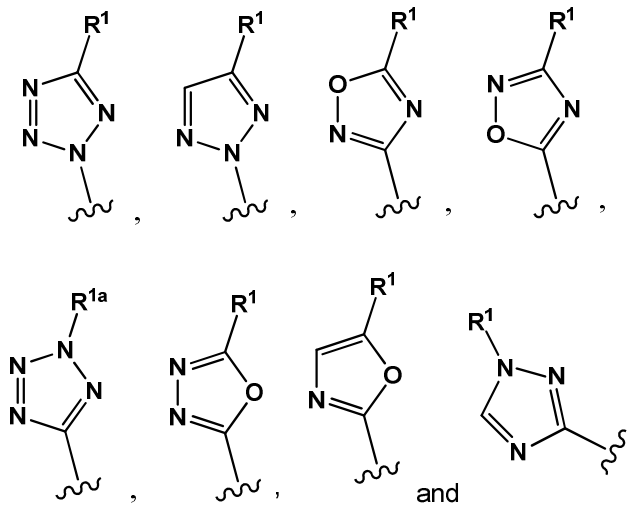


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -OCF_2H, -OCH_3, -CH_3 o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de –$(CR^{7a}R^{7b})_m$-, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona del grupo que consta de 0, 1, 2, 3 y 4;
E se selecciona del grupo que consta de
(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) fenilo el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;

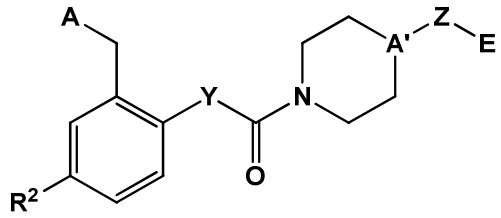
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

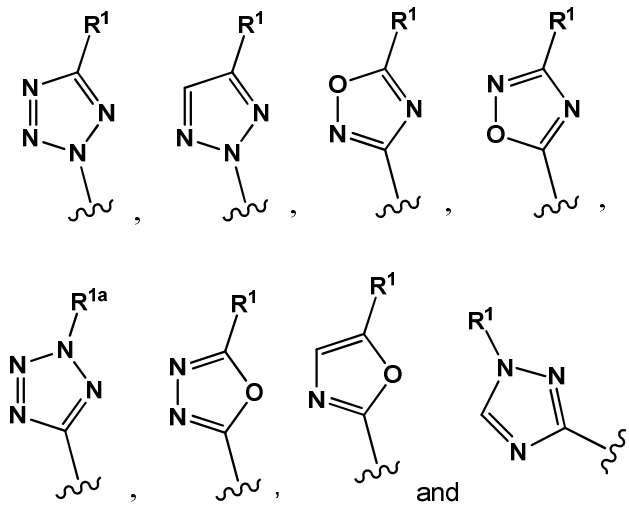
luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 9: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
en donde
A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -OCF_2H, -OCH_3, -CH_3 o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de –$(CR^{7a}R^{7b})_m$-, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) fenilo el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(iii) sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X; y

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;

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

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

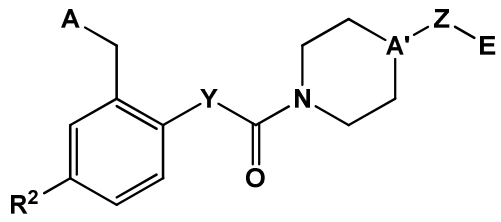
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, acoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

y en donde si A' es N, E no es fenilo.

Modalidad 9.1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

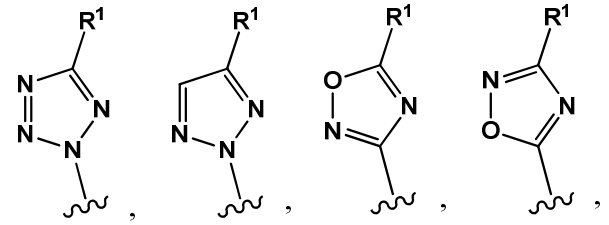
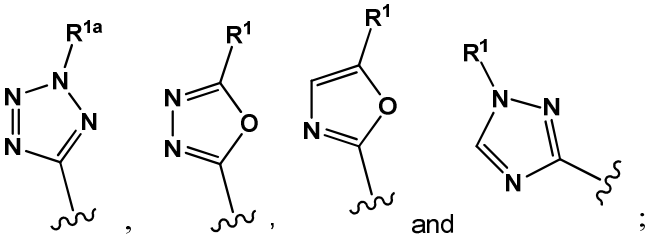


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de

R¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

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

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

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

E se selecciona del grupo que consta de

(i) heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

(ii) sistema de anillo bicícliclo condensado de 9 a 10 miembros el cual es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X; y

(iii) heterociclilo de 5 o 6 miembros tal heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;

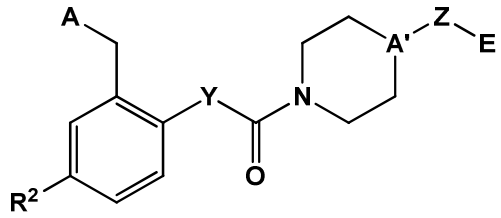
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

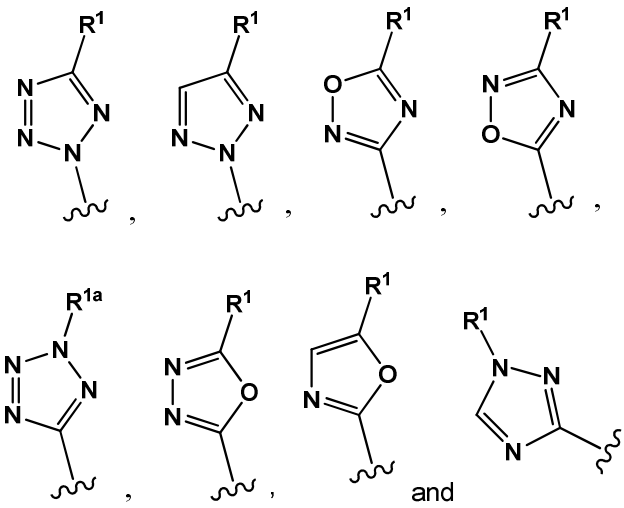
luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 10: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
en donde
A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E es un heteroarilo de 5 o 6 miembros tal heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-$

$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

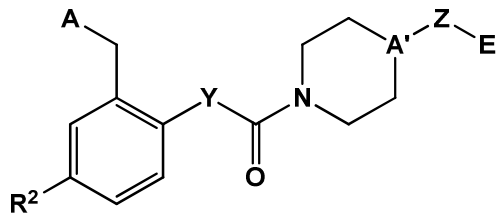
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 10,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

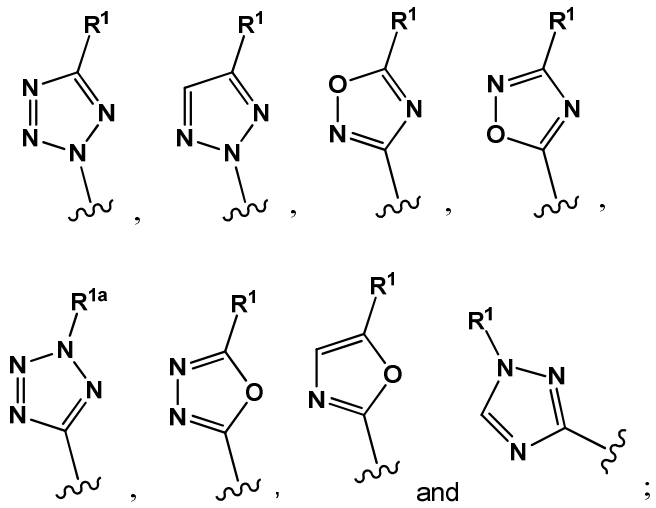


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;
E es un heteroarilo de 5 o 6 miembros tal heteroarilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(C$R^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-imidazol-4-ilo;
- 1H-imidazol-5-ilo;
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- isotiazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

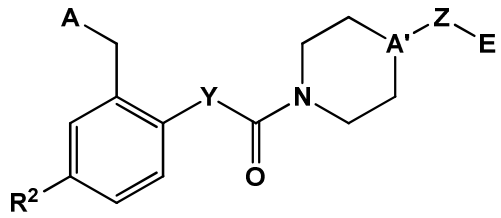
luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-

alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe};
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

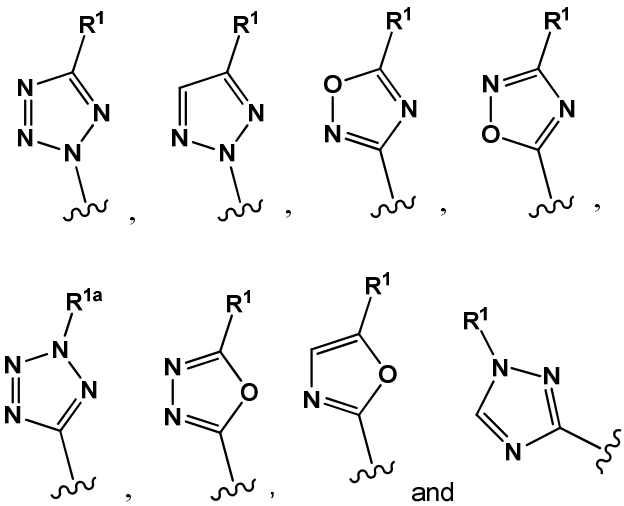
luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}.

Modalidad 11: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
en donde
A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazolilo;
(ii) pirazolilo;
(iii) oxazolilo;
(iv) isoxazolilo;
(v) piridinilo;
(vi) tiazolilo;

(vii) triazolilo;
(viii) pirimidinilo;
(ix) tetrazolilo;
(x) pirazinilo; y
(xi) furanilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

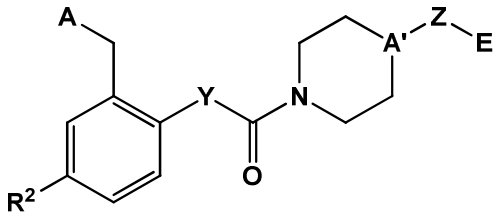
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 11,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

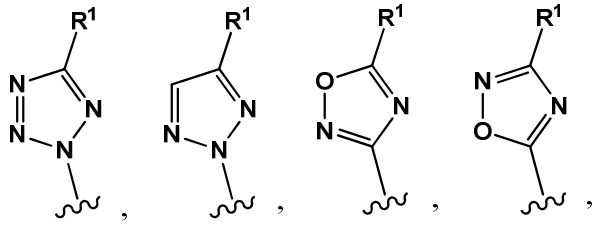


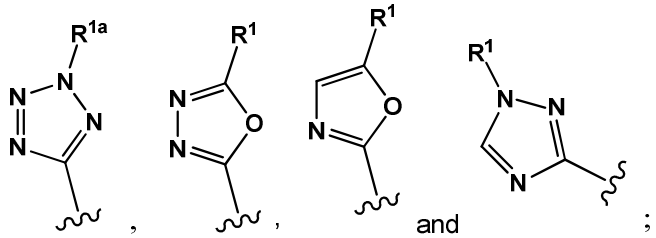
(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de





;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

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

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

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

E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazolilo;
(ii) pirazolilo;
(iii) oxazolilo;
(iv) isoxazolilo;
(v) piridinilo;
(vi) tiazolilo;
(vii) triazolilo;
(viii) pirimidinilo;
(ix) tetrazolilo;
(x) pirazinilo; y
(xi) furanilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

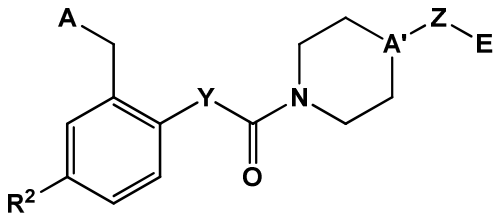
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-tetrazol-5-ilo;
- 2H-tetrazol-5-ilo;
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,3-oxazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-5-ilo;
- 1,3-tiazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;
y en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 2H-1,2,3-triazol-4-ilo;
- 1H-1,2,3-triazol-5-ilo;

luego dicho triazolilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 12: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

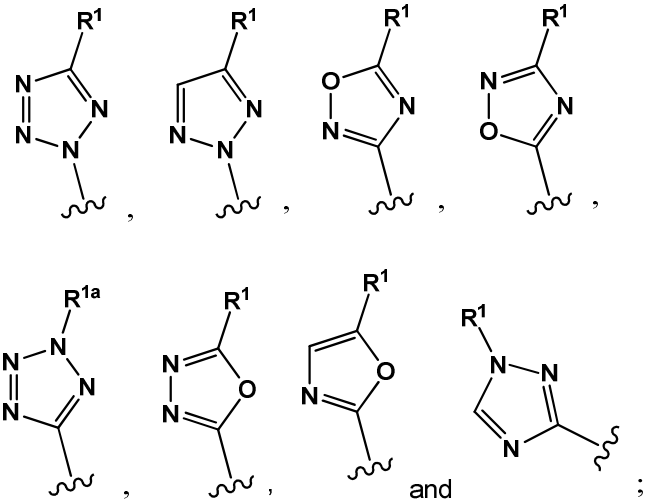


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R¹ se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazol-2-ilo;
(ii) oxadiazol-3-ilo;
(iii) oxadiazol-5-ilo;
(iv) pirazol-1-ilo;
(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(vii) pirazol-5-ilo;
(viii) oxazol-2-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xi) isoxazol-3-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xiv) tiazol-2-ilo;
(xv) triazol-1-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(xvii) triazol-3-ilo;
(xviii) pirimidin-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo;
(xx) tetrazol-1-ilo;
(xxi) tetrazol-2-ilo;
(xxii) pirazin-2-ilo; y
(xxiii) furan-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-}

$_4$, alcoxiloC_{1-4}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

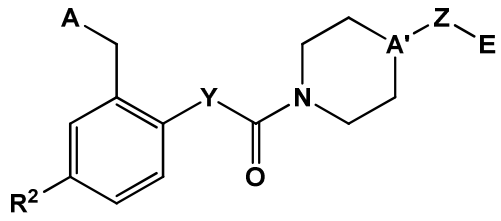
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, –($CR^{Xa}R^{Xb}$)$_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 12,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

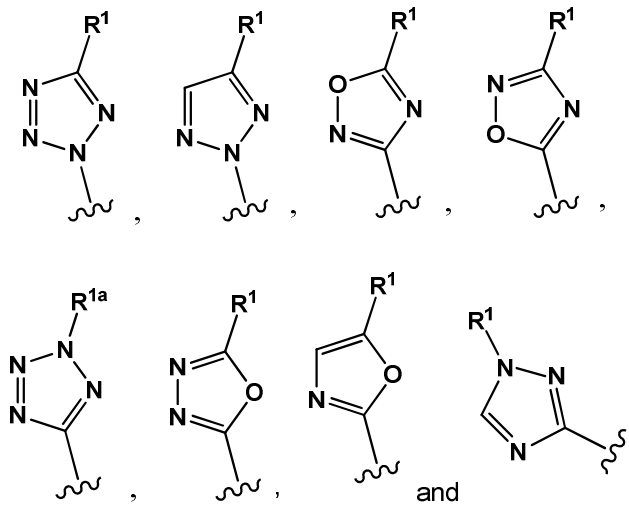


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

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

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

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

E se selecciona del grupo que consta de

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;

(vi) pirazol-4-ilo;

(vii) pirazol-5-ilo;

(viii) oxazol-2-ilo;

(ix) oxazol-4-ilo;

(xi) isoxazol-3-ilo;

(xii) isoxazol-5-ilo;

(xiii) piridina-2-ilo;
(xiv) tiazol-2-ilo;
(xv) triazol-1-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(xvii) triazol-3-ilo;
(xviii) pirimidin-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo;
(xx) tetrazol-1-ilo;
(xxi) tetrazol-2-ilo;
(xxii) pirazin-2-ilo; y
(xxiii) furan-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

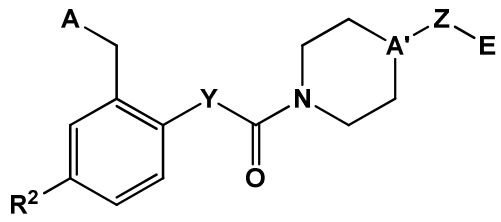
q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}.

Modalidad 13: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

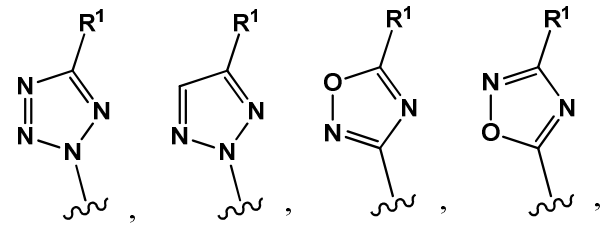
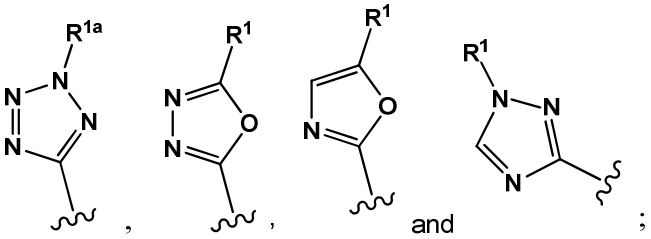


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de

and ;

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};

m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

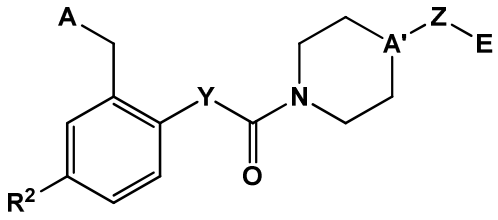
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, C_{1-4}alcoxi-alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 13,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)

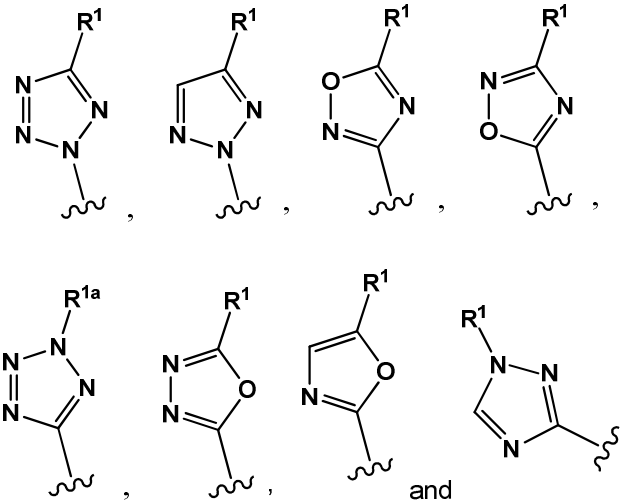


(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

A se selecciona del grupo que consta de



R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $–(CR^{7a}R^{7b})_m$-, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;
E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazol-2-ilo;
(ii) oxadiazol-3-ilo;
(iii) oxadiazol-5-ilo;
(iv) pirazol-1-ilo;
(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

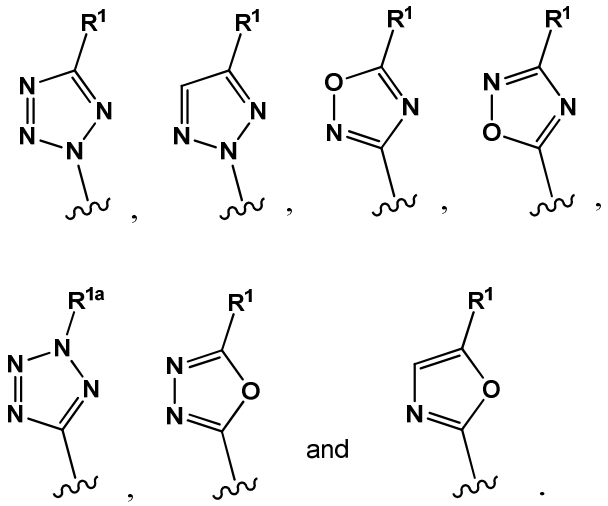
R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

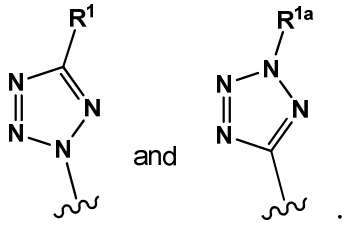
en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo;
- pirazol-3-ilo; y
- pirazol-5-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC$_{1-6}$, halógeno, CN, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xd}R^{Xe}$ y –$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$.

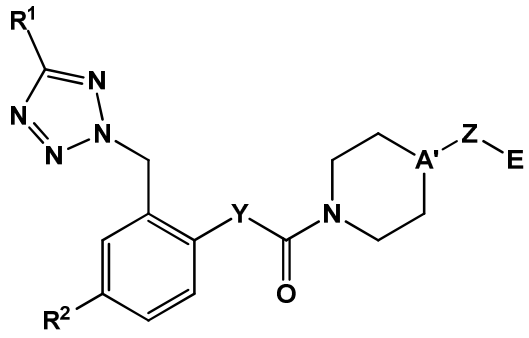
Modalidad 14: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 13, en donde A se selecciona del grupo que consta de



Modalidad 14,1: Un compuesto o sal según cualquiera de las modalidades 1 a 13, donde A se selecciona del grupo que consta de



Modalidad 15: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazol-2-ilo;
(ii) oxadiazol-3-ilo;
(iii) oxadiazol-5-ilo;
(iv) pirazol-1-ilo;
(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a

3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

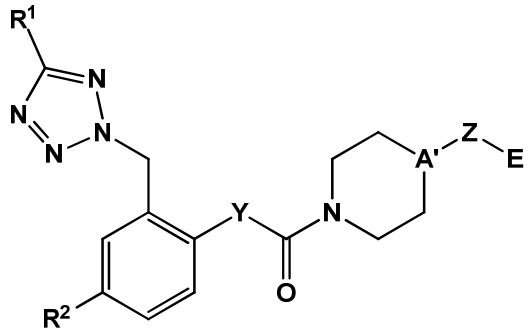
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, C$_{1-4}$alcoxi-alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 15,1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ia)



(Ia),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C$_{1-4}$;

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;
R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};
Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- y –O-;
R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;
E se selecciona del grupo que consta de
(i) oxadiazol-2-ilo;
(ii) oxadiazol-3-ilo;
(iii) oxadiazol-5-ilo;
(iv) pirazol-1-ilo;
(v) pirazol-3-ilo;
(vi) pirazol-4-ilo;
(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

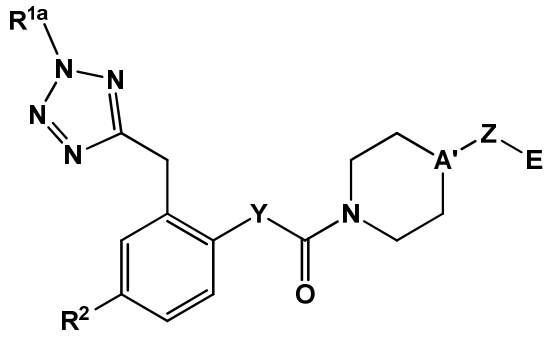
R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de
- 1,3-oxazol-4-ilo;
- 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- isoxazol-5-ilo; y
- pirazol-3-ilo;

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4} , hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 16: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ib)



(Ib),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ y $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^8 se selecciona de H y alquiloC_{1-4};

m, m1 y m2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona del grupo que consta de

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;

(vi) pirazol-4-ilo;

(ix) oxazol-4-ilo;
(xii) isoxazol-5-ilo;
(xiii) piridina-2-ilo;
(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, halógeno, CN, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-fenilo, oxo, OH, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)R^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)OR^{Xc}, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-NR^{Xd}R^{Xe} y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_q$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

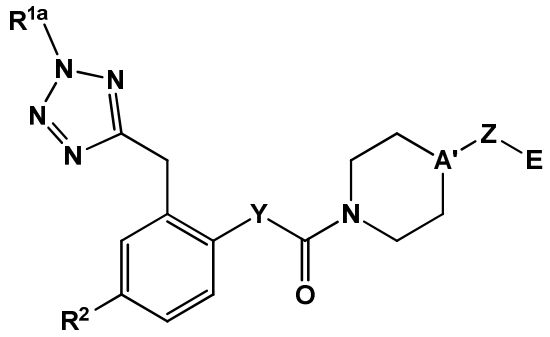
R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC$_{1-4}$ y alcoxiloC$_{1-4}$;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, OH y –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC$_{3-6}$ y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, haloalquiloC$_{1-4}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC$_{1-4}$, alcoxiloC$_{1-4}$, –(CR^{Xa}R^{Xb})$_{q1}$-cicloalquiloC$_{3-6}$, hidroxi-alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, C$_{1-4}$alcoxi-alquiloC$_{1-4}$, halógeno y OH;

q y q1 se seleccionan del grupo que consta de 0, 1 y 2.

Modalidad 16.1: Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de la fórmula (Ib)



(Ib),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consta de H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquiloC_{1-4};

R^2 es halógeno, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ o CN;

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

A' es CR^6 o N;

R^6 se selecciona de H, OH y alcoxilo C_{1-4};

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

R^{7a} y R^{7b} se selecciona independientemente de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

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

E se selecciona del grupo que consta de

(i) oxadiazol-2-ilo;

(ii) oxadiazol-3-ilo;

(iii) oxadiazol-5-ilo;

(iv) pirazol-1-ilo;

(v) pirazol-3-ilo;

(vi) pirazol-4-ilo;

(ix) oxazol-4-ilo;

(xii) isoxazol-5-ilo;

(xiii) piridina-2-ilo;

(xvi) triazol-2-ilo;
(ixx) pirimidin-5-ilo; y
(xxi) tetrazol-2-ilo;
en donde cada anillo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de X;

X se selecciona independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en donde el cicloalquiloC_{3-6}, heteroarilo, fenilo y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xa} y R^{Xb} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, OH, alquiloC_{1-4} y alcoxiloC_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consta de H, alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, OH y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde el cicloalquiloC_{3-6} y heterociclilo son no sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-4}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrogeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros dicho heterociclilo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6}, hidroxi-alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, halógeno y OH;

q se selecciona del grupo que consta de 0, 1 y 2;

en el que cuando E es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consta de

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

luego dicho heteroarilo se sustituye por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de alquiloC_{1-4} , alcoxiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4} , hidroxi-alquiloC_{1-4}, alcoxiloC_{1-4}alquiloC_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-cicloalquiloC_{3-6} , halógeno, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-fenilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Modalidad 17: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^1 es metilo;

Modalidad 18: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 17, en donde R^2 es $-CF_3$, cloro, $-CF_2H$ o $-OCF_3$.

Modalidad 19: Un compuesto o sal según la modalidad 18, en donde R^2 es $-CF_3$ o cloro.

Modalidad 20: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde Y se selecciona del grupo que consta de $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$ y $-C(CH_3)=CH-$.

Modalidad 21: El compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde Y se selecciona del grupo que consta de $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ y $-C(CH_3)=CH-$, más particularmente $-O-CH_2-$ y $-C(CH_3)=CH-$.

Modalidad 22: Un compuestoo sal según cualquiera de las modalides 8 a 21, en donde A' es CR^6 y R^6 es H.

Modalidad 23: Un compuestoo sal según cualquiera de las modalides 8 a 22, en donde Z se selecciona del grupo que consta de $-(CR^{7a}R^{7b})_m$-, en donde R^{7a} y R^{7b} son H y m es 0 o 1.

Modalidad 24: El compuesto según la modalidad 1 seleccionado del grupo que consta de:

(S,E)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidina-2-carboxamida;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(piperidina-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metiloxazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-metiloxazol-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-metil 1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidina-2-carboxilato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metiloxazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de (E)-etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
Ácido (E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona;
(E)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
(E)-3-(4-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(5-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(2-cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)bencil 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato;
4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)bencil 4-(5-metiloxazol-2-il)piperidina-1-carboxilato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona;
(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)azetidin-3-il)metilcarbamato de (E)-terc-butilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidina-3-carboxamida;
1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidina-4-carboxilato de (E)-etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N,N-dimetilbenzamida;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-acetilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N-metilacetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
Ácido (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidina-4-carboxílico
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(5-((2-metiloxazol-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona;

(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroxi(4-metiltiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetato de (R,E)-terc-butilo ;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidina-4-carboxilato de (E)-metilo;
4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazine-1-carboxilato de (E)-terc-butilo;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((2H-tetrazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(3-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(5-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-(3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzonitrilo;
(E)-3-(4-metoxi-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-3-iloxi)-N-etilacetamida;
4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morfolina-3-carboxilato de (E)-metilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
3-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)tiazolidine-2-carboxilato de (E)-metilo;
(E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N-propilacetamida;
(E)-2-metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)benzamida;
(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidina-2-carboxamida;
(S,E)-4,4-difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidina-2-carboxamida;
(E)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1'-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)-1,4'-bipiperidin-2-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(metoximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)ciclopropanosulfonamida;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)bencenosulfonamida;
(E)-1-(4-((4-metoxibencil)(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida;
(E)-1-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidina-4-carboxilato de (E)-metilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-morfolino-2-oxoetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-fluorofenoxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-((2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(E)-1-(4-bencilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipirazin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-morfolinopirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(trifluorometil)morfolino)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(E)-N-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)metil)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamida;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida;

(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morfolin-2-il)etilamino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona;
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;
1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona;
(E)-1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butilamino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il)hexanamida; y
(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxi)etil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones:

"Halo" o "halógeno", como se usa en este documento, pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"C_1--alquilo", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono. Si se específica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición tiene que corregirse consecuentemente, tal que "C_1-C_4-aqluilo representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

"C_1-C_4-haloalquilo", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido por un halógeno. Si se específica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición tiene que modificarse consecuentemente, tal que "C_1-C_4-haloalquilo representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo con al menos un hidrógeno sustituido por halógeno, tal como cuando el

halógeno es flúor. CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, $CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

"C1-4 alcoxilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo-O-C1-4alquilo , en donde C1-4 alquilo es como se define en este documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo o hexoxilo y similares. En cuanto a alquilo a menos que se especifique una estructura particular, los términos propoxilo, butoxilo, etc., incluyen todas las formas de cadena lineal y ramificada que tienen el número apropiado de átomos de carbono, por ejemplo propoxilo incluye n-propoxilo e isopropoxilo.

"C_{1-4}haloalcoxilo", como se usa aquí se refiere a un grupo-O-C_{1-4}alquilo en donde C_{1-4}alquilo alquilo es como se define en este documento y se sustituye por uno o más grupos halógeno, por ejemplo, -O-CF_3.

"alcoxilo C_{1-4} alquilo C^{1-4}" como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo – C^{1-3}-O-alquiloC^{1-3}, en donde alquiloC^{1-3} es como se define en la presente. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo.

"hidroxi-alquilo C_{1-4}", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido por un grupo hidroxilo. Si se específica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición tiene que corregirse consecuentemente, tal que "C_1-C_4-hidroxialquilo representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo que tienen al menos un hidrógeno sustituido por hidroxilo.

"Cicloalquilo C_{3-6}" tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, entonces la definición debe modificarse consecuentemente.

"Cicloalquenilo C_{3-6}" tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico parcialmente saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclohexa-1,4-dienilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, entonces la definición debe modificarse consecuentemente.

“Oxo” se refiere a =O.

El término "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros", como se usa aquí, se refiere a un anillo 4 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que puede contener además del átomo de nitrógeno indicado en la fórmula (I), 1 o 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos adecuados de tales anillos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azetidinilo.

El término "sistema de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros puenteado", como se usa aquí se refiere a un "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros", como se define aquí anteriormente, en el que dos átomos de carbono no vecinos (es decir, átomos de carbono que no estan directamente unidos entre sí) del "anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno" están conectados a través de una cadena de carbono $–(CH_2)_n-$ saturada, donde n es 1, 2 o 3. En una modalidad, n es 1 o 2. En otra modalidad, n es 1.

El término ‘heteroarilo de 5 o 6 miembros’ se refiere a un sistema de anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de anillos heteroarilo de 5 miembros en este caso incluyen furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, o pirazolilo. Ejemplos de anillos heteroarilo de 6 miembros incluyen piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

El término ‘anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros’ se refiere a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos adecuados de tales sistemas de anillo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolinilo u oxazolinilo.

El término "sistema de anillo bicíclico fusionado de 9 a 10 miembros" se refiere a un "heteroarilo de 5 o 6 miembros" o un "anillo heterociclilo 5 o 6 del miembros" como se define anteriormente en el que dos átomos adyacentes (es decir, los átomos unidos directamente entre sí) del "heteroarilo de 5 ó 6 miembros" o "anillo heterociclilo 5 o 6 del miembros" forman juntos un segundo anillo que contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el" y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates *(por ejemplo,* seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En aún otras modalidades, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, *(por ejemplo,* estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, *(por ejemplo,* estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto esta "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se usa en este documento, cuando una realización se refiere a varias otras realizaciones mediante el uso de la expresión "de acuerdo con una cualquiera de", por ejemplo "de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 5", entonces dicha realización se refiere no sólo a las realizaciones indicadas por los números enteros

tales como 1 y 2, sino también a las realizaciones indicadas por números con un componente decimal tales como 1,1, 1,2 o 2,1, 2,2, 2,3. Por ejemplo, "de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 3" significa de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7.

Varias realizaciones de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

El término "compuestos de la (presente) invención" o "un compuesto de la (presente) invención" se refiere a un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones 1 a 144.

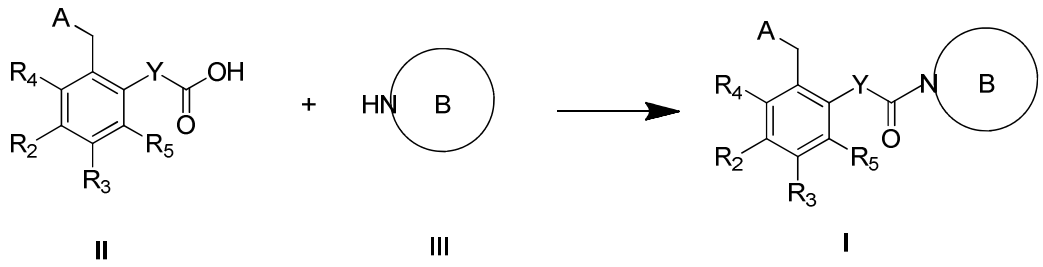
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por las rutas descritas en los siguientes Esquemas o en los Ejemplos.

En los siguientes métodos generales, R4, R2, R3, R5, A, B, X e Y son como se definen anteriormente en las modalidades, o limitado a las designaciones en los Esquemas. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida están disponibles comercialmente o se preparan por métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula I, donde Y es –CH2-CH2-, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula I, donde Y es –CH=CH-, por hidrogenación sobre un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como etanol a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula II y III como se ilustra en el Esquema 1, mediante el uso de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU y una base orgánica tal como trietilamina, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, acetato de etilo o diclorometano, a una temperatura de 25 OC y 50 OC, preferiblemente a 25 OC.

Esquema 1

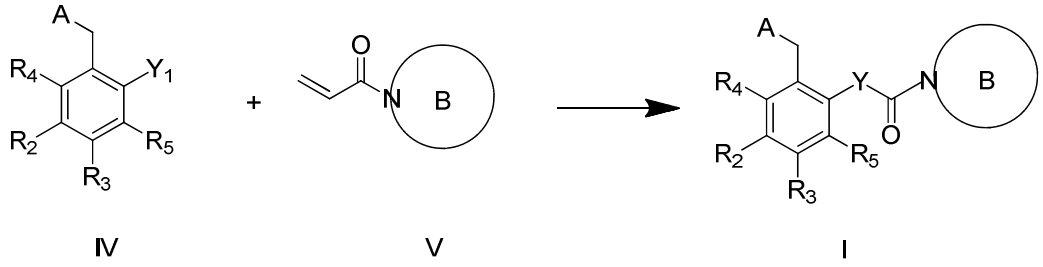


II III I

Alternativamente, cuando Y es CH=CH, los compuestos de l fórmula I se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV y V como se ilustra en el Esquema 2, en el que Y1 es un grupo halógeno, preferiblemente un átomo de bromo. La reacción de acoplamiento requiere condiciones "Heck" adecuadas de un catalizador de paladio y ligando de fosfina, tales como acetato de paladio II y fosfina de tri-o-tolilo, y una base orgánica adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente orgánico tal como DMF, a una temperatura de 60 ºC a 120 ºC, preferiblemente a 80 ºC. Los expertos en la técnica apreciarán que otras combinaciones de catalizador/fosfina y disolventes también pueden ser adecuadas.

Los compuestos de la fórmula V se pueden preparar mediante los compuestos de la fórmula III por reacción con cloruro de acriloilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura de 0 ºC.

Esquema 2



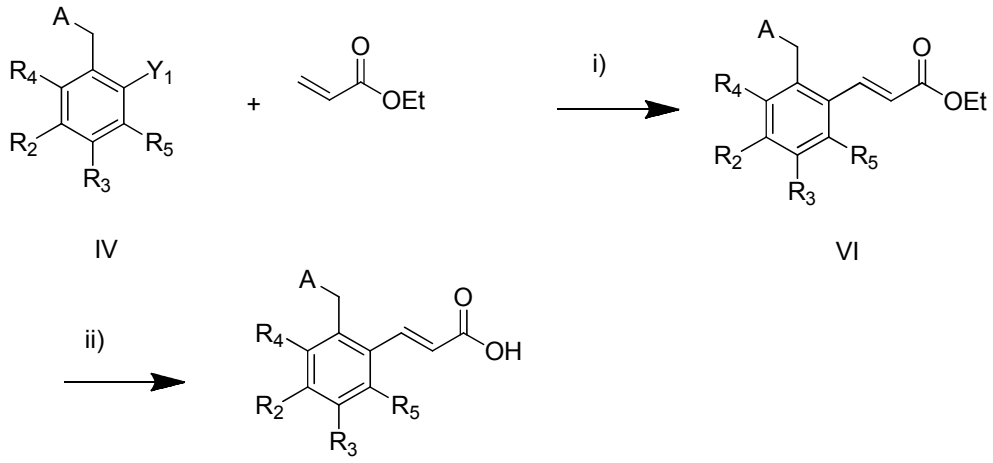
IV V I

Cuando Y es CH=CH, los compuestos de la fórmula IIa se puede preparar a partir de compuestos de la fórmula IV, en donde Y1 es un grupo halógeno, preferiblemente bromo, como se ilustra en el Esquema 3.

Paso i) Los compuestos de la fórmula VI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV usando condiciones de acoplamiento "Heck" con acrilato de etilo, tales

como acetato de paladio II y fosfina de tri-o-tolilo, y una base orgánica adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente orgánico tal como DMF, a una temperatura de 60 ºC a 120 ºC, preferiblemente a 80 ºC. Los expertos en la técnica apreciarán que otras combinaciones de catalizador/fosfina y disolventes también pueden ser adecuadas. Paso ii) Los compuestos de la fórmula IIa se puede preparar a partir de compuestos de la fórmula VI utilizando una solución alcalina, como solución de hidróxido de sodio, en un disolvente orgánico tal como etanol, a una temperatura de 0ºC a 50ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

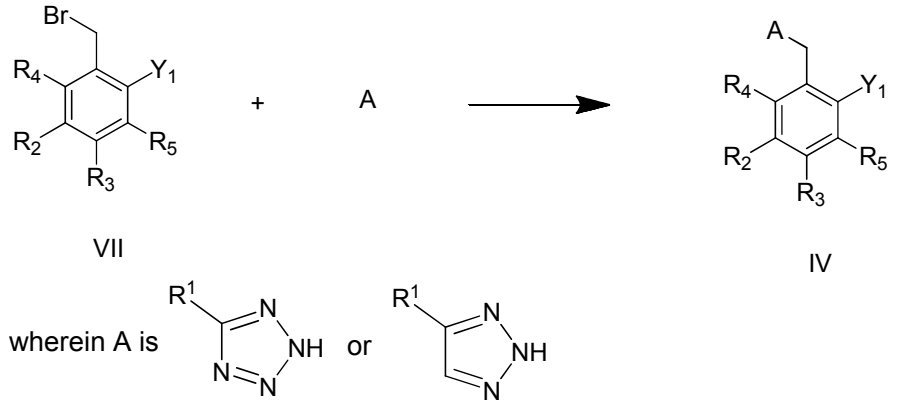
Esquema 3



Los compuestos de la fórmula II donde Y es $–CH_2-CH_2-$ se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula IV análogamente al Esquema 3 reemplazando el acrilato de etilo con dietilacetal de acroleína.

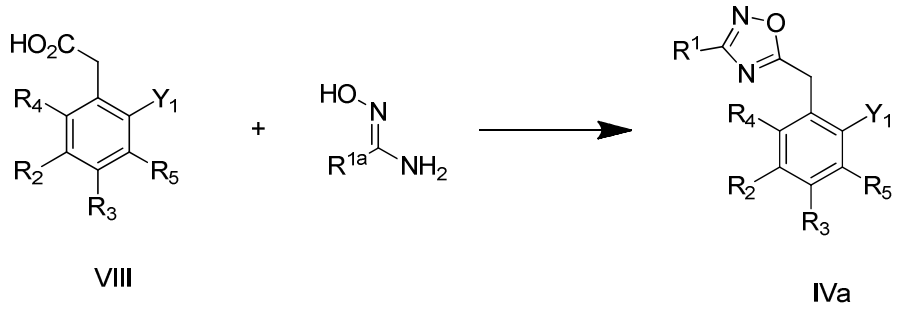
Cuando A es un tetrazol o triazol enlazado a nitrógeno, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 4 a partir de compuestos de fórmula VII, donde Y_1 es un halógeno, preferiblemente bromo o un grupo éster, preferiblemente éster metilo, por una reacción de alquilación utilizando una base adecuada, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura de -10 ºC a 50 ºC, preferiblemente de 0 ºC a temperatura ambiente. El heterociclo A o bien esta disponible comercialmente o se sintetiza por procedimientos conocidos.

Esquema 4



Cuando A es 1,2,4 oxadiazol, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VIII, en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo, y están disponibles comercialmente o se sintetizan por procedimientos conocidos, como se ilustra en el Esquema 5. El procedimiento sigue una reacción de ciclación-condensación con una hidroxil amidina, tal como hidroxil acetamidina, y un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura de 100°C a 180°C. R^{1a} es alquilo C_{1-4}.

Esquema 5



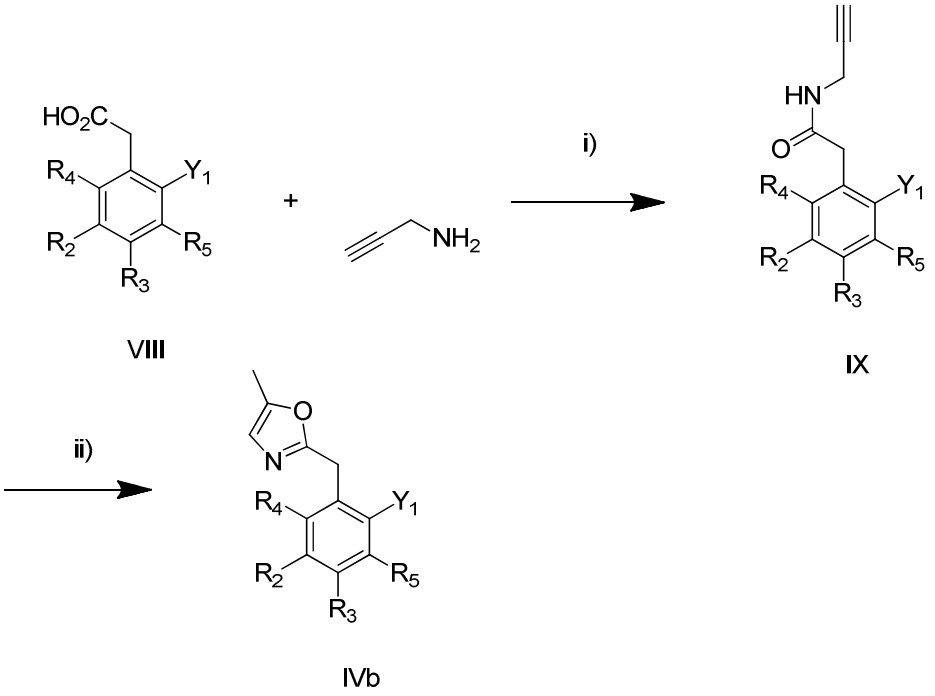
Cuando A es oxazol, los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula VIII, en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo, como se ilustra en el Esquema 6.

Paso i) Los compuestos de la fórmula IX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VIII por una reacción de acoplamiento con prop-2-in-1-amina usando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU en presencia de una base

orgánica, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF, acetato de etilo o DCM a una temperatura de 0 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso ii) Los compuestos de la fórmula IVb pueden prepararse a partir del compuesto de la fórmula IX por una ciclación - reacción de condensación bajo condiciones de ácido fuerte, tal como ácido tríflico, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura de 50 ºC a 120 ºC, preferiblemente a 90ºC. Los expertos en la técnica apreciarán que otros métodos de anulación son conocidos para la síntesis de anillos de oxazol.

Esquema 6

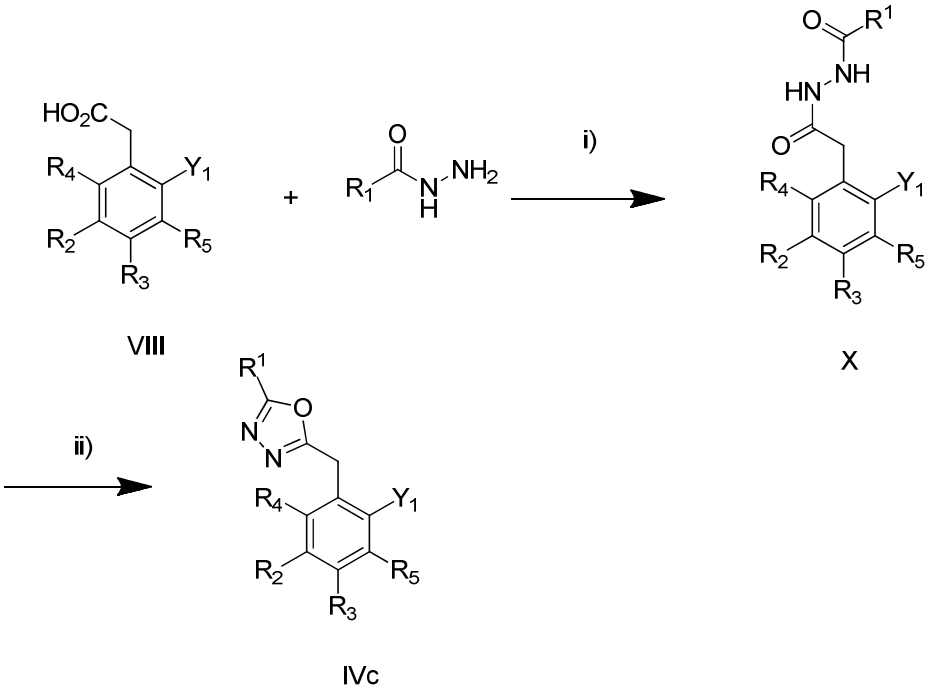


Alternativamente, cuando A es 1,3,4 oxadiazol, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VIII, en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente un átomo de bromuro, como se ilustra en el Esquema 7.

Paso i) Los compuestos de la fórmula X se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VIII por una reacción de acoplamiento con una hidrazida de acilo, tales como acetohidrazida, usando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF, acetato de etilo o DCM a una temperatura de 0 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso ii) Los compuestos de la fórmula IVc se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula X por una reacción de ciclación - condensación con un reactivo adecuado tal como el reactivo de Burgess o trifenilfosfina con hexacloroetano y una base orgánica adecuada tal como trietilamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como THF o DCM a una temperatura entre 25 ºC y reflujo del disolvente, preferiblemente a reflujo del disolvente.

Esquema 7



Cuando A es el 1,2,4 oxadiazol alterno, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VII en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo, como se ilustra en el Esquema 8.

Paso i. Los compuestos de la fórmula XI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula VII mediante una reacción de sustitución nucleófila con un reactivo de cianuro, tal como cianuro de potasio, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, a una temperatura de 0ºC a 50ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

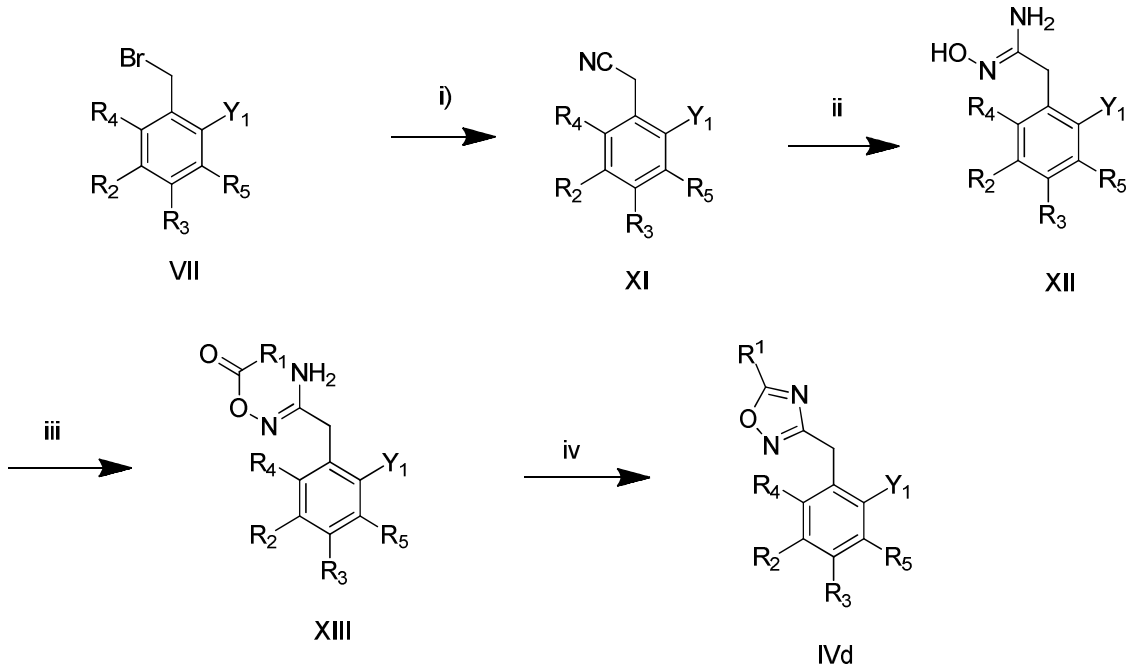
Paso ii: Los compuestos de la fórmula XII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XI mediante una reacción con hidroxilamina en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura de 80 ºC a 120 ºC, preferiblemente 95 ºC.

Paso iii. Los compuestos de fórmula XIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XII por una reacción de acilación con un reactivo acetilante adecuado, tal

como cloruro de acetilo o un ácido carboxílico junto con un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DCM o THF, a una temperatura de 0 °C a 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente. El haluro de acilo o ácido carboxílico está disponible o sintetizado a partir de procedimientos conocidos comercialmente.

Paso iv. Los compuestos de fórmula IVd se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XIII por una reacción de ciclisación-condensación usando un reactivo adecuado, tal como hexacloroetano en un tal ácido acético disolvente ácido, a una temperatura de 80 ºC a 120 ºC, preferiblemente a 100 ºC.

Esquema 8

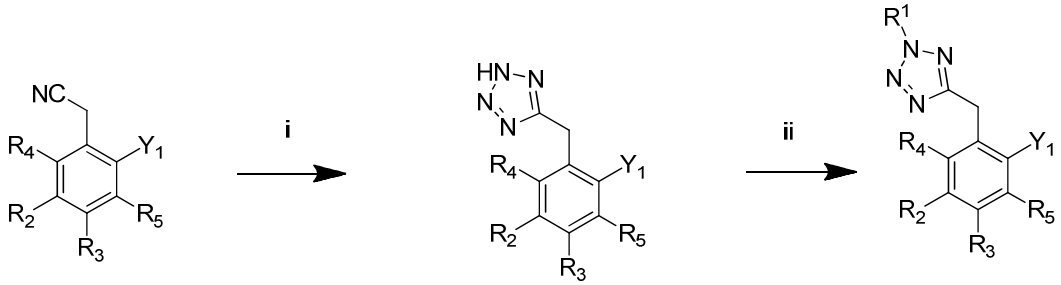


Cuando A es un tetrazol unido a carbono, los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XI, donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo, o un grupo éster, preferiblemente éster metilo, como se ilustra en el Esquema 9.

Paso i: Los compuestos de la fórmula XV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XI por reacción con una azida, como azida de sodio en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura de 80 °C a 120 °C, preferiblemente a temperatura de reflujo.

Paso ii: Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XV por alquilación con un agente alquilante adecuado, tal como yoduro de metilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o MeCN, a una temperatura de 25°C a 100°C, preferiblemente a 80°.

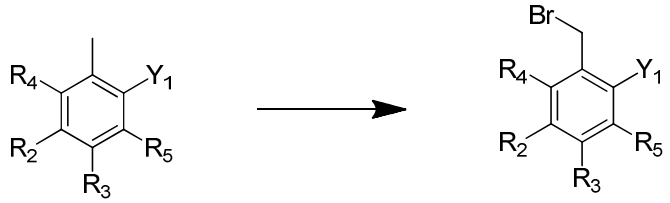
Esquema 9



XI XV IVe

Los compuestos de la fórmula VII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XVI, que bien sea están disponibles comercialmente o se sintetizan mediante procedimientos conocidos, en donde Y1 es un halógeno, preferiblemente bromo o un grupo éster, preferiblemente éster metílico, por una reacción de bromación ilustrada en el Esquema 10 utilizando un agente de bromación adecuado, tal como N-bromosuccinimida y un iniciador de radicales tal como AIBN en un disolvente adecuado, tal como tBuOAc a una temperatura de 80°C a 120°C, preferiblemente a 90°C.

Esquema 10



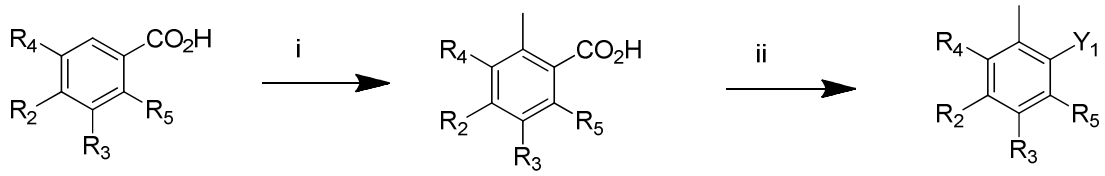
XVI VII

Cuando Y1 es un éster, tal como un éster de metilo, los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula XVII como se ilustra en el Esquema 11.

Paso 1. Los compuestos de la fórmula XVIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XVII utilizando métodos descritos en la literatura. GP Lahm *et. al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 4898-4906.

Paso ii: Los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar a partir de compuestos de de fórmula XVIII por esterificación en un disolvente alcohólico adecuado, tal como metanol, en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, a temperatura de reflujo.

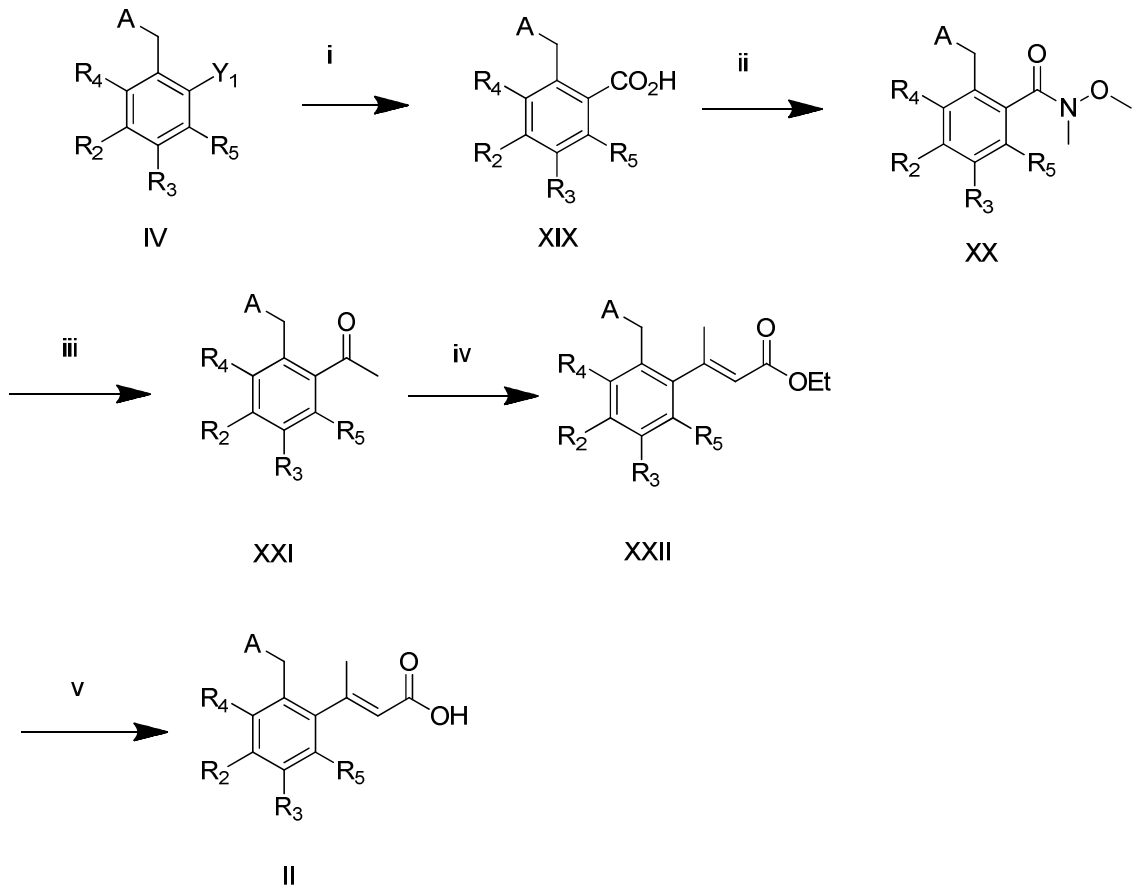
Esquema 11



XVII XVIII XVI

Cuando Y es CH3CH = CH, los compuestos de la fórmula II, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV en donde Y1 es un éster, tal como un éster metilo, como se ilustra en el Esquema 12.

Esquema 12



Paso i. Los compuestos de la fórmula XIX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV mediante las condiciones de saponificación convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Paso ii. Los compuestos de la fórmula XX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XIX por una reacción de acoplamiento con N,O-dimetilhidroxilamina utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como HATU o T3P en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o EtOAc, a una temperatura de 0 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

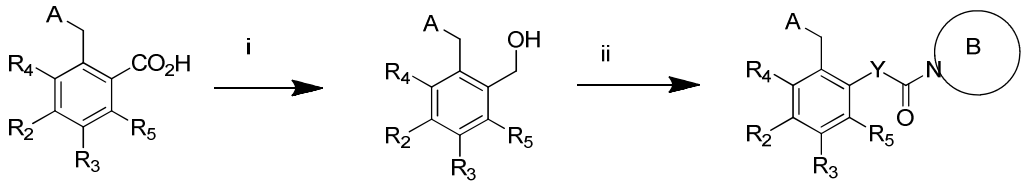
Paso iii. Los compuestos de fórmula XXI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XX por una reacción de sustitución nucleófila con un reactivo de Grignard adecuado, por ejemplo bromuro de metilmagnesio, en un disolvente adecuado tal como THF o éter dietílico a una temperatura de -78 ºC a 0 ºC, preferiblemente a -78 ºC.

Paso iv. Los compuestos de la fórmula XXII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXI por reacción con un iluro adecuado, tal como

fosfonoacetato de trietilo e hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura de 0 ºC a 60 ºC.
Paso v. Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXII mediante condiciones de saponificación estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Cuando Y es -CH2-O-, los compuestos de la fórmula I, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula IV en donde Y1 es un éster, tal como un éster metilo, como se ilustra en el Esquema 13.

Esquema 13



XIX XXIII I

Paso i. Los compuestos de la fórmula XXIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XIX por reducción del grupo ácido carboxílico utilizando un agente reductor tal como borano. El complejo de THF en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura de 25 ºC a 50 ºC, preferiblemente a 50 ºC.
Paso ii. Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIII por una reacción de acoplamiento con compuestos de la fórmula III utilizando un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno o carbonildiimidazol, preferiblemente carbonil diimidazol, en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura de 0 ºC a 25 ºC, preferiblemente 25 ºC.

Los compuestos de fórmula III o bien están disponibles comercialmente o se sintetizan mediante procedimientos conocidos o mediante los siguientes esquemas, donde P es un grupo protector. Las estrategias de protección y desprotección son conocidas por los expertos en la técnica, ejemplos de los cuales se pueden encontrar en la publicación "Protective Groups in Organic Synthesis 'por Green *et al.* A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida o bien están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar por procedimientos conocidos. En los siguientes Esquemas, R^{Ba} y R^{Bb} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4}, y n es como se definió anteriormente en las modalidades.

Los compuestos de la fórmula III en donde Q es un - $(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -1,3,4-oxadiazol, pueden prepararse a partir de compuestos de lafórmula XXIV, mediante una secuencia de acoplamiento –ciclisación-condensación ilustrada en el Esquema 14.

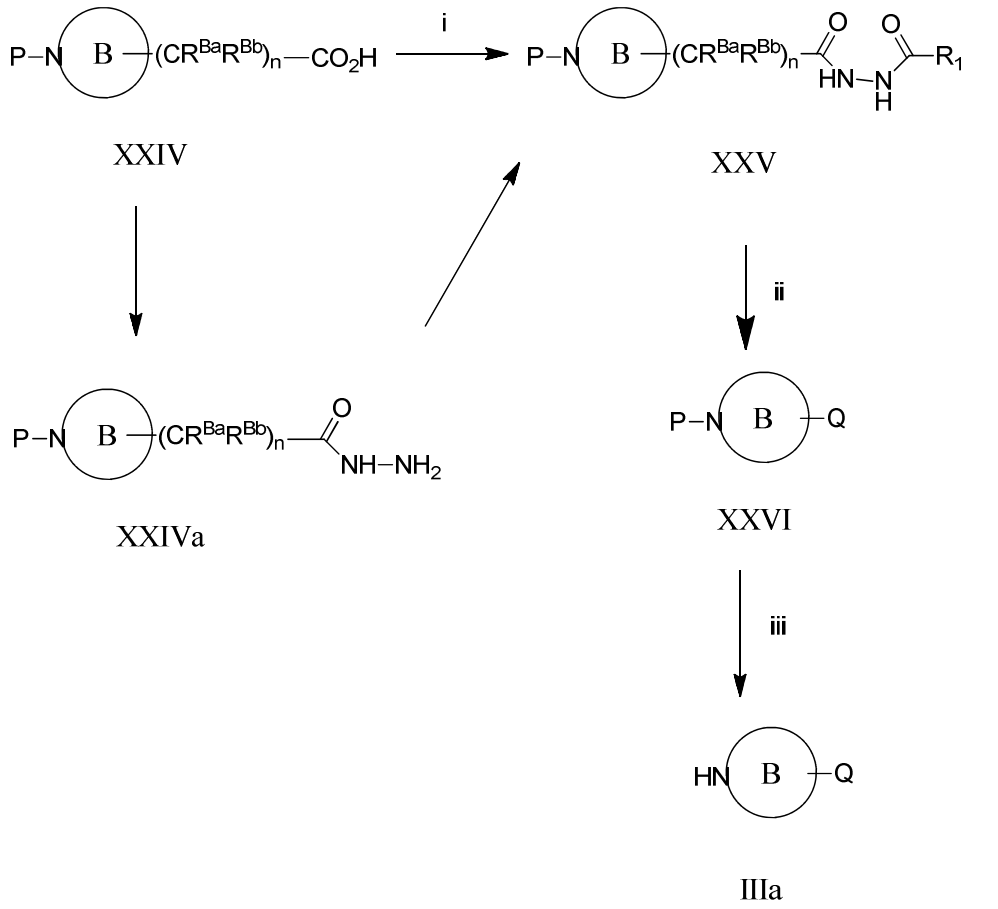
Paso i) Los compuestos de la fórmula XXV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIV por una reacción de acoplamiento con una hidrazida de acilo, tal como acetohidrazida y un reactivo de acoplamiento tal como HATU o T3P, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal DMF o EtOAc a una temperatura de 0 a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso ii) Los compuestos de la fórmula XXVI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXV mediante una etapa de condensación ciclación usando un agente de activación adecuado, tal como el reactivo de Burgess o trifenilfosfina con hexacloroetano, y una base orgánica adecuada, tal como trietilamina o diiospropiletiolamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como THF o DCM a una temperatura entre 25 ºC y reflujo del disolvente, preferiblemente a reflujo del disolvente.

Paso iii. Los compuestos de la fórmula IIIa se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVI mediante una etapa de desprotección usando química de desprotección estándar conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, si P es un grupo tertbutoxicarbonato entonces los reactivos de desprotección adecuados son ácidos fuertes tales como ácido trifluoroacético.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula XXIVa se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIV mediante una reacción con una forma protegida de hidrazina tal como hidrazinacarboxilato de tert-butilo, con un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF o DCM a una temperatura de 0ºC a 50ºC, preferiblemente a temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula XXV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIVa mediante una reacción de acoplamiento con un ácido carboxílico usando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como T3P o HATU, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF o DCM a una temperatura de 0 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Esquema 14



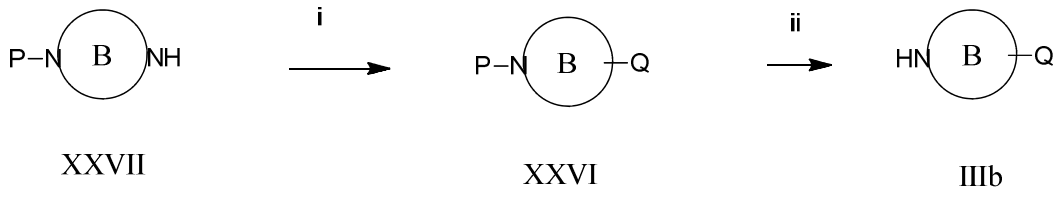
En forma análoga al Esquema 14, los compuestos de la fórmula III en donde Q es un anillo de $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -1,2,4-oxadiazol, pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula XXIV, mediante la sustitución de la hidrazida de acilo en la etapa i con una hidroxilamidina tales como hidroxilacetamidina.

También, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIV mediante una reacción de acoplamiento con la amina primaria o secundaria apropiada. Los reactivos de acoplamiento adecuados son T3P o HATU en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF o acetato de etilo entre 25 ºC y 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVII, mediante una química de aminación reductora usando aldehídos adecuados o cetonas y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o

cianoborohidruro de sodio o borano picolina, en un disolvente adecuado tal como metanol o THF, a temperatura ambiente, como se ilustra en el Esquema 15.
Alternativamente, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVII mediante reacción de acoplamiento con el ácido carboxílico apropiado. Reactivos de acoplamiento adecuados son T3P, o HATU, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o acetato de etilo, a una temperatura de 25 °C a 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.
Alternativamente, los compuestos de fórmula IIIb se puede preparar a partir de los compuestos de la fórmula XXVII por reacción con un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de sulfonilo de ciclopropilo o cloruro de sulfonilo de benceno, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura de 0 ºC a 25 ºC

Esquema 15

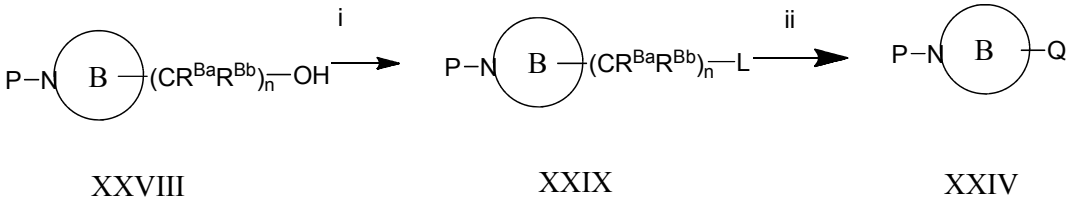


XXVII XXVI IIIb

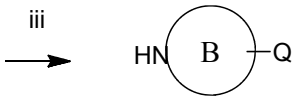
Los compuestos de la fórmula IIIc se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVIII, mediante una reacción de activación para proporcionar un grupo saliente L seguido de una reacción de desplazamiento SN2 como se ilustra en el Esquema 16.
Paso i. Los compuestos de la fórmula XXIX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVIII mediante la activación de un grupo saliente con un reactivo adecuado, tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de sulfonilo de p-tolueno, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura de 0 °C a 25ºC, preferiblemente a 0ºC.
Paso ii. Los compuestos de la fórmula XXIV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXIX por desplazamiento directo del grupo saliente con un nucleófilo adecuado, tal como tetrazol, triazol, pirazol, alcóxido, y lactamas tales como pirrolidinona en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio , carbonato de cesio o hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF o

DMF y una temperatura de 0 ºC a 120 ºC. Los expertos en la materia saben que son posibles otros reactivos de activación, nucleófilos y bases. Por ejemplo la reacción de 'Mitsonobu' es un protocolo alternativo conocido por los expertos en la técnica usando fenoles sustituidos como el componente nucleofílico.
Alternativamente, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXVIII mediante una reacción de alquilación con un haluro de alquilo usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF a una temperatura de 0 ºC a 100 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Esquema 16



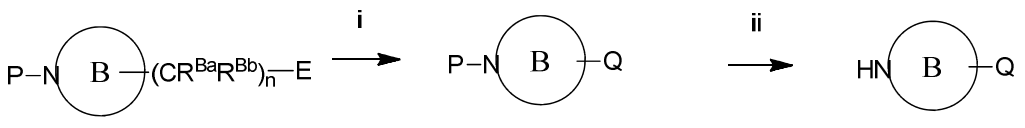
XXVIII XXIX XXIV



IIIc

Los compuestos de la fórmula IIId se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXX por una reacción de adición nucleófila con un grupo electrófilo adecuado, como se ilustra en el Esquema 17, donde E es un grupo electrófilo, tal como un epóxido, cetona o aldehído. Nucleófilos adecuados incluyen heterociclos tales como pirazol en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, o reactivos de Grignard tales como bromuro de fenil magnesio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como THF o DMF a una temperatura de 0 ºC a 120 ºC. Los compuestos de la fórmula XXX están disponibles comercialmente o se sintetizan mediante procedimientos conocidos.

Esquema 17

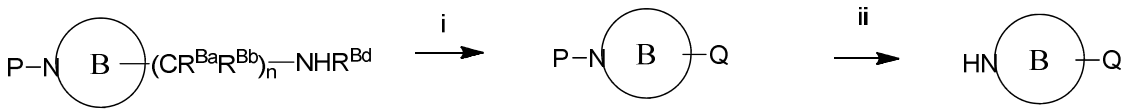


XXX XXIV IIId

Los compuestos de la fórmula IIIc se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXI, por acoplamiento con el ácido carboxílico apropiado como se ilustra en el Esquema 18. Los reactivos de acoplamiento adecuados son T3P, o HATU, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o acetato de etilo, a una temperatura de 25 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXI por reacción con un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de sulfonil ciclopropilo o cloruro de sulfonil benceno, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a una temperatura de 0ºC a 25ºC.

Esquema 18



XXXI XXIV IIIe

Los compuestos de la fórmula IIIf se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXII mediante una secuencia de acoplamiento, condensación, ciclación, ilustrado en el Esquema 19.

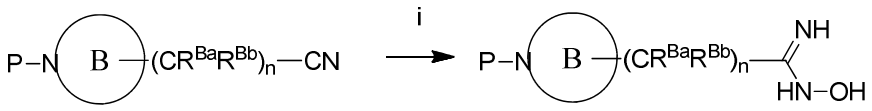
Paso i. Los compuestos de la fórmula XXXIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXII mediaten reacción con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base adecuada, tal como tetrametilguanidina, en un disolvente adecuado tal como metanol a una temperatura de 50ºC a 100ºC, preferiblemente a reflujo del disolvente.

Paso ii. Los compuestos de la fórmula XXXIV se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXIII mediante una reacción de acoplamiento con un ácido carboxílico, que es bien sea disponible comercialmente o se sintetiza mediante

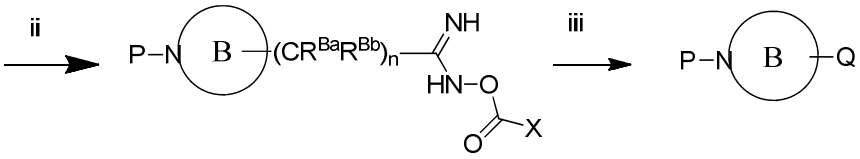
procedimientos conocidos, utilizando reactivos de acoplamiento, tales como HATU o T3P, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DCM, DMF o EtOAc, a una temperatura de 25 ºC a 50 ºC, preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso iii. Los compuestos de la fórmula XXVI se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXIV mediante calentamiento en presencia de un reactivo deshidratante tal como tamices moleculares secos, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a temperatura de reflujo.

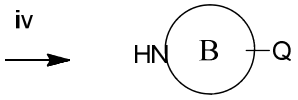
Esquema 19



XXXII XXXIII



XXXIV XXVI



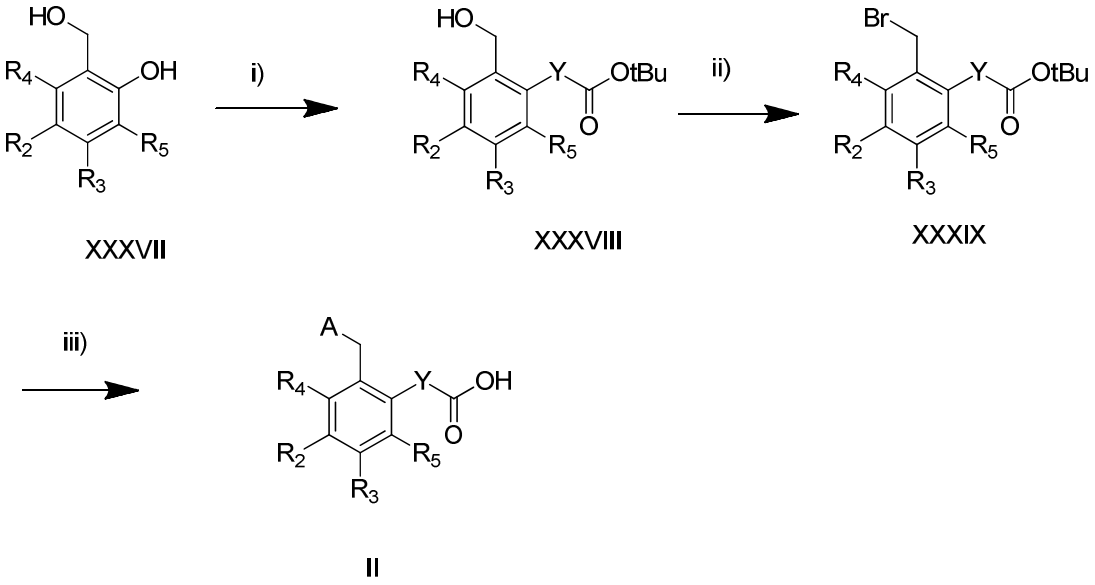
IIIf

Los compuestos de la presente invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

Cuando Y es -O-CH2-, los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXVII como se ilustra en el Esquema 20.

Paso i. Los compuestos de la fórmula XXXVIII se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXVII mediante una reacción de alquilación con un acetato de halógeno, tal como terc-butil-2-bromoacetato, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como THF o MeCN entre 25 °C y 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.
Paso ii. Los compuestos de la fórmula XXXIX se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXVIII mediante una reacción de bromación con un agente de bromación, tal como hexabromoacetona y trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, a entre 25 ºC y 80 ºC, preferiblemente a 40 ºC.
Paso iii. Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula XXXIX, mediante la química ilustrada en el Esquema 4, en donde Y1 es -O-CH2-CO2tBu.

Esquema 20



XXXVII XXXVIII XXXIX

II

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales protectores de grupo, los protectores de grupo mismos, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición,

Wiley, New York 1999, en "Los Péptidos "; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4th edición, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.- D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoacidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden quitar fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo por solvólosis, reducción, fotólisis o, alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tiene al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, al tratar los compuestos con compuestos metálicos, tal como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos apropiados, ej., la sal de sodio de ácido 2- etilhexanóico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tal como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica apropiada, cantidades estoiquiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sales preferiblemente siendo utilizados. Las sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención son obtenidas en forma habitual, ej., al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado. Las sales internas de compuestos del presente invento que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, *ej.,* un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, pueden formarse, *ej.,* mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, hacia el punto isoeléctrico, *ej.,* con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.
Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales metálicas y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isoméros obtenibles según el invento pueden separarse en una forma conocida por aquellos con experiencia en el estado de la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, al particionar entre mezclas solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por *ej.,* cromatografía líquida de mediana presión sobre una columna de fase invertida, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puras y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccional, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activa.

Los intermedios y productos finales pueden purificarse según métodos estándar, ej., utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)- cristalización, y similares.

Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados en la presente antes y de aquí en adelante.

Todos los pasos de proceso antes mencionados pueden realizarse bajo condiciones de reacción que son conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, incluyendo aquellas específicamente mencionadas, en ausencia o, comúnmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes a los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutrolizadores, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, *ej.,* en la forma H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura dentro - 100 ºC y 190 ºC aproximadamente, incluyendo, por ejemplo, desde - 80 ºC a 150 ºC aproximadamente, por ejemplo entre - 80 y - 60 ºC aproximadamente, a temperatura ambiente, desde - 20 a 40 ºC aproximadamente o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isoméros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiomeros, o en cualquiera de las mezclas deseadas de isoméros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos bajo "pasos de proceso adicionales".

Los solventes desde los cuales estos solventes que son apropiados para cualquier reacción particular pueden seleccionarse incluyen aquellos específicamente mencionados o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior- alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tal como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tal como acetonitrilos, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o acetamida de dimetilo, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o *N*- metilpirrolidin- 2- ona, anhidridos de ácido carboxílicos, tales como anhidridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, meticiclohexano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas solventes también pueden utilizarse en tratamientos finales, por ejemplo mediante cromatografía o particionamiento.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes.

La invención también se relaciona con aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto obtenible como un intermedio cualquier etapa del proceso se utiliza como material de inicio y se realizan los restantes pasos del proceso, o en los cuales un material de inicio se forma bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso según el invento se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Todos los materiales de inicio, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en el estado de la técnica (Houben-Weyl cuarta edición. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder ser superpuestas sobre su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superpuestas sobre su imagen especular. Por lo tanto, el invento incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos de los compuestos de la presente invención. Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R- S de Cahn- Ingold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse por cualquiera R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos de la presente invención descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden así dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que serán definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-.

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diasterioméricas y formas ópticamente puras. Isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto de la presente invención contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto de la presente invención contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-.

Todas las formas tautoméricas, por ejemplo para el grupo A en la modalidad 1, también están destinadas a ser incluidas.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina de un compuesto de la presente invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de la presente invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, ej., acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfornato, cloruro/hidrocloruro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.
Ácidos orgánicos de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen esopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al reaccionar formas ácidas libres de los compuestos de la presente invención con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al reaccionar formas alcalinas libres de los compuestos de la presente invención con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, ej., en "*Remington's Farmaceutical Sciences*", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Farmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotópicamente rotuladas de los compuestos de la presente invención. Los compuestos isotópicamente rotulados de la presente invención tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxigeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, y ^{14}C , o aquellos en los cuales isotopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente de la presente invención son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o

visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o rotulado de la presente invención puede ser particularmente deseado para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotopicamente rotulados de la presente invención generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en las Secciones de Esquemas Genéricos, Ejemplos y Preparaciones anexas utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado empleado anteriormente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,., ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invenckón denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, ej. D2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la presente inveción que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos del presente invento mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen solubilidad diferencial, calentamiento, co-sublimación, co-fundición, o poner en contacto solución a compuestos del presente invento con el formador co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos de la presente invención puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)- , (*S*)- o (*R,S*)- . En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)- .

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereomeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermediarios pueden ser resueltos en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, ej., mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino

ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, *ej.*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *ej.*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- O,O'- *p*- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor- 10- sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, *ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas.. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales móleculas solventes son las comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej.,, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.
Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Los compuestos de la presente invención en forma libre o en forma de sal, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica en pruebas in vitro según lo dispuesto en la presente, y por lo tanto están indicados para la terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Así, en la modalidad 25, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 para uso en medicina.

Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 son potentes inhibidores de ATX (véase los datos IC_{50} descritos en la presente). Los compuestos de la presente invención por lo tanto son útiles en el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente a ATX o mediada por ATX.

Así, en una modalidad 26, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente de ATX o mediada por ATX. En una modalidad 27, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 en el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente a ATX o mediada por ATX. En una modalidad 28, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente a ATX o mediada por ATX. En una modalidad 29, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o condición dependiente a ATX o mediada por ATX que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24.

Por lo tanto, en una modalidad adicional 30, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad o condición de acuerdo con las modalidades 26, 27, 28 y 29, en donde la enfermedad o afección se selecciona entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

En una modalidad 31, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad o condición de acuerdo con la modalidad 30, en donde la enfermedad o afección se selecciona a partir de fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad pulmonar intersticial del parénquima difusa incluyendo fibrosis inducida por fármacos iatrogénica, fibrosis ocupacional y/o inducida por el entorno (pulmón de granjero), fibrosis inducida por la radiación, fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, fibrosis pulmonar inducida por asbestos, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis renal, fibrosis tubulointersticial, fibrosis intestinal, fibrosis hepática, fibrosis hepática inducida por alcohol, fibrosis hepática inducida por tóxicos/fármacos, infección inducida por la fibrosis hepática, fibrosis hepática inducida por virus, fibrosis cutánea, lesiones/fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, fibrosis renal, fibrosis de la piel, fibrosis ocular, fibrosis post-trasplante, fibrosis hepática con o sin cirrosis, fibrosis cardiaca, prurito neuropático, prurito neurogénico, prurito psicogénico, prurito colestásico, cirrosis biliar primaria, cirrosis hepática, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, diabetes, enfermedad poliquística del riñón, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, dolor neuropático y dolor del cáncer.

En una modalidad 32, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad o condición de acuerdo con la modalidad 31, en donde el la enfermedad o condición se selecciona a partir de fibrosis idiopática pulmonar, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, prurito colestásica, cirrosis biliar primaria y enfermedad renal poliquística, en particular la fibrosis pulmonar idiopática.

Los compuestos de la invención se formulan típicamente como composiciones farmacéuticas.

Por lo tanto, en una modalidad 33 de la invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de la modalidades 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con
a) diluyentes, *ej.*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
b) lubricantes, ej., silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también
c) aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
d) desintegrantes, ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dipersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de

mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1- 75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, *ej.*, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, *ej.*, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, *ej.*, para el tratamiento de cáncer de piel, *ej.*, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Son así particularmente adecuados para utilizar en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradotes de tonicidad, buffers y preservativos.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Donde la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol proporcionado con una válvula adaptada para liberar una dosis medida, tal como 10 a 100 µl, ej., 25 a 50 µl, de la composición, es decir un dispositivo conocido como un inhalador de dosis medida. Viales apropiados y procedimientos para contener en los mismos composiciones en

aerosol bajo presión son bien conocidos por los en expertos en la técnica de terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición de aerosol se puede administrar de un contenedor recubierto, por ejemplo como se describe en el documento EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión nebulizable acuosa, orgánica o acuosa/orgánica, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 ml, comúnmente 1 a 10 ml, de la dispersión, o un nebulizador portátil, a veces conocido como inhalador de neblina suave, o inhalador de pulverización suave, por ejemplo un dispositivo controlado electrónicamente tal como un AERx (Aradigm , EE.UU.) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) nebulizador que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo, 10 a 100 µl, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma particulada finamente dividida, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para liberar polvo seco desde una cápsula o blister que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y / o (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y / o (B) por actuación. La composición de polvo seco contiene preferiblemente un diluyente o vehículo, tal como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad por ejemplo, estearato de magnesio. Tales dispositivos de inhalación de polvo seco adecuados incluyen los dispositivos descritos en EE.UU. 3991761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER™), WO 05/113042 (que incluye el dispositivo BREEZHALER™), WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER™), el documento WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALER™), US6536427 (que incluye el dispositivo DISKUS™), WO 97/25086 (que incluye el dispositivo DISKHALER™), WO 95/14089 (que incluye el dispositivo GEMINI™), WO 03/77979 (que incluye el dispositivo PROHALER™), y también los dispositivos descritos en el documento WO 08/51621, WO 09/117112 y EE.UU. 2005 0183724.

Por lo tanto, la invención también incluye (A) un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la presente invención en forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma

inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la presente invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación, y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de la presente invención en forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados para realizar la presente invención naturalmente variaran dependiendo, por ejemplo, de la condición particular a ser tratada, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para administración por inhalación son del orden de 0.0001 a 30 mg/kg, típicamente entre 0.01 y 10 mg por paciente, mientras para administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.01 y 100 mg/kg.

El presente invento además proporciona composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación que comprenden los compuestos del presente invento como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.
Composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación del invento pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contiene baja humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhídrida puede prepararse y almacenarse tal que su naturaleza anhídrida sea mantenida. Por consiguiente, composiciones anhídridas son empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua tal que éstas puedan incluirse en kits de formulación apropiados. Ejemplos de empaques apropiados incluyen, pero no están limitados a aluminios herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitaria (ej., viales), empaques blister, y empaques de tira.

La invención además proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual el compuesto del presente invento como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, los cuales se conocen en la presente como "estabilizadores," incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, buffers de pH, o buffers de sales, etc.

Los compuestos del presente invento pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos del presente invento pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o

diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la presente invención y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprenden el compuesto de la presente invención y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la presente invención y los otros agentes terapéuticos en forma separada, *ej.* en la forma de un kit.

Por lo tanto, en una modalidad 34 la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 106 y uno o más co-agentes terapéuticamente activos . Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

En una modalidad, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la presente invención. En una modalidad, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es un paquete blister, como el que típicamente se utiliza para empacar tabletas, cápsulas y similares.

El kit del invento puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit del invento típicamente comprende pautas para administración.

En una realización 35 de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende:
una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más co-agentes terapéuticamente activos.

En una modalidad 36 de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica de acuerdo con la modalidad 35, en el que el co-agente terapéuticamente activo se selecciona a partir de inmunosupresores, analgésicos, agente anti-cáncer, anti-inflamatorios, antagonistas de los receptores de quimioquinas, broncodilatadores, antagonistas de los receptores de leucotrienos, inhibidores de la formación de leucotrienos, inhibidores de monoacilglicerol quinasa, inhibidores de fosfolipasa A1, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de lisofosfolipasa D (lysoPLD), descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos, anticolinérgicos, antitusivos, expectorantes, y agonistas de β2.

Fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, por ejemplo corticosteroides. Esteroides adecuados incluyen budesonida, beclametasona (por ejemplo dipropionato), butixocort (por ejemplo, propionato), CHF5188, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona (por ejemplo, propionato o furoato), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, metil-prednisolona, mometasona (por ejemplo furoato), prednisolona, rofleponida, y triamcinolona (ej., acetónido). En ciertas modalidades preferidas los esteroides son corticosteroides de acción prolongada tales como budesonida, ciclesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona o furoato de mometasona.

Agonistas-β2 adecuados incluyen arformoterol (por ejemplo, tartrato), albuterol/salbutamol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero R, o sal del mismo, especialmente sulfato), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (por ejemplo mesilato), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (ej., racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero-R, o sal del mismo especialmente bromhidrato), flerbuterol, formoterol (por ejemplo, racemato o diastereómero individual tal como el R,R-diastereómero o sal del mismo especialmente fumarato o dihidrato de fumarato), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (ej., racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero-R, o sal del mismo, especialmente maleato, acetato o xinafoato), metaproterenol, milveterol (por ejemplo, clorhidrato), naminterol, olodaterol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el R-enantiómero, o sal del mismo, especialmente clorhidrato), pirbuterol (por ejemplo, acetato), procaterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero R, o sal del mismo, especialmente xinafoato), terbutalina (por ejemplo sulfato) y vilanterol (o una sal del mismo especialmente trifenatato). En ciertas modalidades preferidas, el β_2-agonista es un β_2-agonista de ultra acción prolongada, tales como indacaterol, o

potencialmente carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 o vilanterol. En una modalidad preferida uno de los segundos ingredientes activos es indacaterol (es decir, (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino) -1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona) o una sal del mismo. Este es un agonista de los β_2-adrenoreceptores que tiene una duración de acción especialmente larga (es decir, más de 24 horas) y un corto comienzo de acción (es decir, unos 10 minutos). Este compuesto se prepara mediante los procedimientos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Es capaz de formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona es la sal de maleato. Otra sal preferida es acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Otra sal preferida es xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como aclidinio (ej., bromuro), BEA-2108 (ej., bromuro), BEA-2180 (ej., bromuro), CHF-5407, darifenacina (ej., bromuro), darotropio (ej., bromuro), glicopirrolato (ej., racemato o enantiómero individual, o sal de los mismos especialmente bromuro), dexpirronio (por ejemplo, bromuro), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ipratropio (ej., bromuro), LAS35201, LAS186368, otilonio (ej., bromuro), oxitropio (por ejemplo, bromuro), oxibutinina, PF-3715455, PF-3635659, pirenzepina, revatropato (ej., bromhidrato), solifenacina (por ejemplo, succinato), SVT-40776, TD-4208, terodilina, tiotropio (por ejemplo, bromuro), tolterodina (por ejemplo, tartrato) y trospio (por ejemplo, cloruro). En ciertas modalidades preferidas los antagonistas muscarínicos son antagonistas muscarínicos de acción prolongada como bromuro de darotropio, glicopirrolato o bromuro de tiotropio.

Fármacos anti-inflammatorios y broncodilatadores duales incluyen agonistas del adrenoceptor beta-2/antagonistas muscarínicos tales como GSK-961081 (por ejemplo succinato), y aquellos divulgados en USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina,

ebastina, epinastina, mizolastina y terenadina así como los descritos en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

Parte Experimental

Ejemplos

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma.

Condiciones generales:

Los espectros de masas se adquirieron en los sistemas de LC-MS, SFC-MS o GC-MS usando electrospray, métodos de ionización químicos y de impacto de electrones de una gama de instrumentos de las siguientes configuraciones: Agilent 1100 sistemas de HPLC con un Espectrómetro de Masas Agilent 6110 [M+H]+ se refiere al ión molecular protonado de las especies químicas.

Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros Bruker AVANCE 400MHz o 500MHz RMN utilizando ICON-RMN, bajo el control del programa TopSpin. Los espectros se midieron a 298K, a menos que se indique lo contrario, y se hace referencia con relación a la resonancia del disolvente.

Instrumentación:

Métodos de EM: Uso de Agilent 1100 HPLC con un sistemas de Espectrómetro de Masas Agilent 6110

2minLowpHv03:

Columna:	Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura:	50 °C
Fase móvil:	A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal:	1,0 ml / min
Gradiente:	0.0min 5% de B, 0.2-1.8min 5-98% de B, 1.8-2.1min 98% de B, 2.1-2.3min 98% de B

2minLowpHv01:

Columna:	Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura:	50 ℃

Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal: 1,0 ml / min
Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.55min 5-98% de B, 1.55-1.75min 98% de B, 1.75-1.8min 98-5% B

8minLowpHv01:
Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 100 mm
Temperatura: 50 ℃
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal: 0,7 ml / min
Gradiente: 0.0min 2% de B, 0.3-6.5min 2-98% de B, 6.5-7.5min 98% de B, 7.5-8.0min 5-98% de B

2minLowpH:
Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura: 50 ℃
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal: 1,0 ml / min
Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.3min 5-98% de B, 1.3-1.55min 98% de B, 1.55-1.6min 98-5% B

10minLowpH:
Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 100 mm
Temperatura: 50 °C
Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico
Caudal: 0,7 ml / min
Gradiente: 0.0min 2% de B, 0.5-8.0min 2-98% de B, 8.0-9.0min 98% de B, 9.0-9.1min 98-2% B

2minLowpHv02:
Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura: 50 °C
Fase móvil: A: Agua + 0,1% TFA B: acetonitrilo + 0,1% TFA

Caudal: 1,0 ml / min

Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.55min 5-98% de B, 1.55-1.75min 98% de B, 1.75-1.8min 98-5% B

2minHighpHv03:

Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 50 mm

Temperatura: 50℃

Fase móvil: A: agua + 0,1% Amoníaco SEGUNDO: El acetonitrilo + 0,1% de amoníaco

Caudal: 1,0 ml / min

Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.8min 5-98% de B, 1.8-2.1min 98% de B, 2.1-2.3min 98-5% B

8minLowpHv01:

Columna: Aguas Acquity CSH 1.7µm, 2,1 x 100 mm

Temperatura: 50 ℃

Fase móvil: A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico

Caudal: 0,7 ml / min

Gradiente: 0.0min 2% de B, 0.3-6.5min 2-98% de B, 6.5-7.5min 98% de B, 7.5-8.0min 5-98% de B

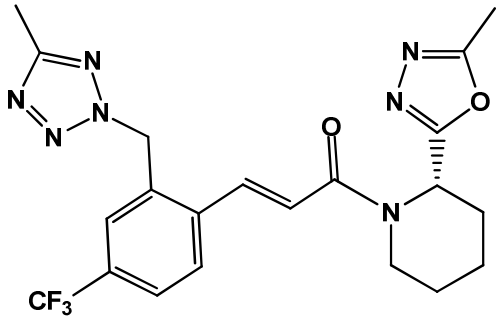
Abreviaturas:

BOC	carboxi butilo terciario
br	ancho
re	doblete
dd	doble doblete
DCM	diclorometano
DIPEA	dietilisopropilmina
DMA	N, N-dimetilformamida
DME	1,4-dimetoxietano
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión

LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOH	metanol
SRA	espectrometría de masas
mo mult	multiplete
mg	miligramo
min	minutos
ml	millilitro
mmol	milimoles
MTBE	metil terc-butil éter
m / z	relación masa a carga
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
rac	racémico
Rt	tiempo de retención
s	singulete
t	triplete
TBME	metil terc-butil éter
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Preparación de los ejemplos

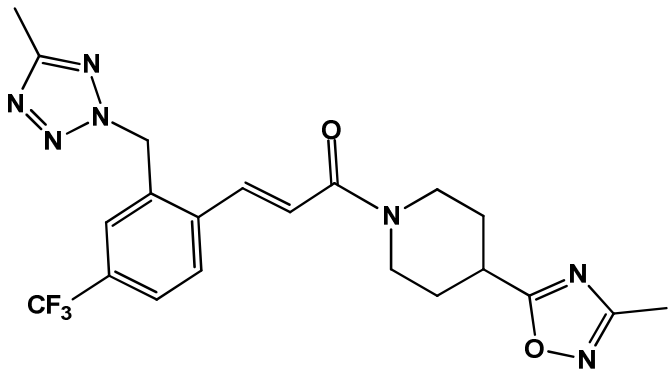
Ejemplo 1:
(S,E)-1-(2-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) y el (S)-2-metil-5-(piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario B) (59 mg, 0,352 mmol) se colocaron en un matraz con DMF

seco (2 ml). DIPEA (0,28 ml, 1,60 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,374 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,26 min; $[M+H]^+$ 462,4; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ8,10 (1H, m), 7,90-7,78 (3H, m), 7,36 (1H, d), 6,11 (2H, s), 5,99 (0,6H, m), 5,89 (0,4H, m), 4,46 (0,4H, m), 4,20 (0,6H, m), 3,11 (0,4H, m), 2,49 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,33-2,18 (1H , m), 1,83 (1H, m), 1,75-1,60 (2H, m), 1,60-1,30 (2,6H, m).

Ejemplo 2:
(E)-1-(4-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

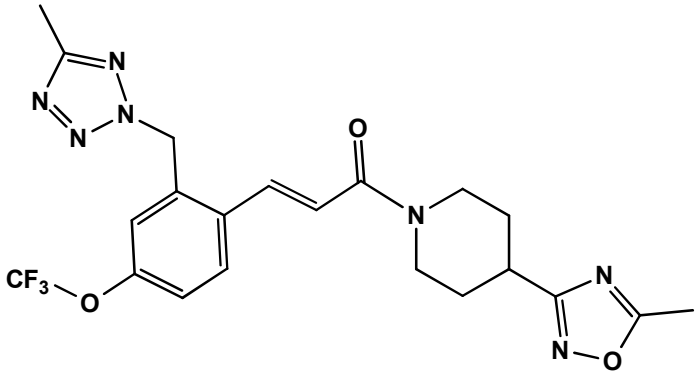


El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) y el 3-metil 5-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (58,9 mg, 0,352 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,28 ml, 1,60 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,374 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,27 min; $[M+H]^+$ 462,3; Método 2minLowpHv03

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,85-7,70 (2H, m), 7,29 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4,38 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,32 (2H, m), 2,98 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,09 (2H, m), 1,65 (2H , m).

Ejemplo 3:

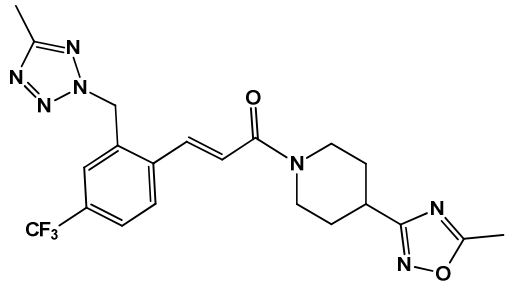
(E)-1-(4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometoxi) fenil) acrílico (Intermediario AC) (100 mg, 0,305 mmol) y el 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario E) (68,3 mg, 0,335 mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc seco (2 ml). DIPEA (0,266 mL, 1,52 mmol) se añadió a la suspensión seguido de la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc) (0,356 ml, 0,609 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,28 min; $[M+H]^+$ 478,4; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (1H, d), 7,71 (1H d,), 7,43 (2H, m), 7,20 (1H d,), 6,08 (2H, s), 4,40 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,30 (H, m), 3,10 (H, m), 2,91 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,99 (2H, m), 1,60 (2H, m),

Ejemplo 4:

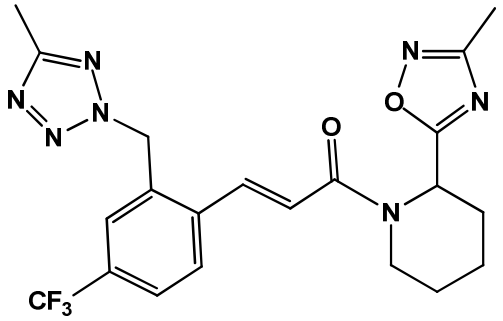
(E)-1-(4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) y el 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (72 mg, 0,352 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,28 ml, 1,60 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,374 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,21 min; $[M+H]^+$ 462,4; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,85-7,70 (2H, m), 7,29 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4,40 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,30 (H, m), 3,10 (H, m), 2,95 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,99 (2H , m), 1,60 (2H, m),

Ejemplo 5:

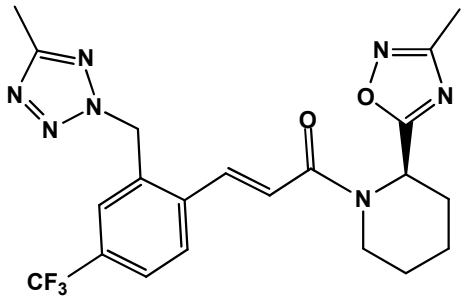
***rac*-(E)-1-(2-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona**



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (200 mg, 0,641 mmol) y el 3-metil 5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol clorhidrato(143 mg, 0,705 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (4 ml). DIPEA (0,559 mL, 3,20 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en

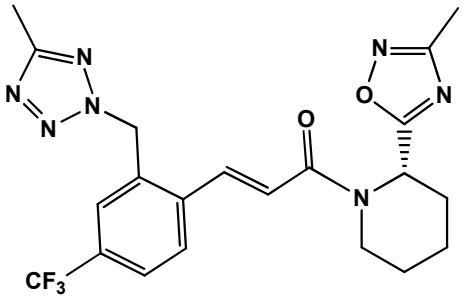
DMF) (0,748 ml, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título; LC-MS Rt = 1,36 min; $[M+H]^+$ 462,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 5a: (R,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona o Ejemplo 5b: (S,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona,



Isómero (R)

ó



Isómero (S)

el *(rac)*-(E)-1-(2-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona se separó por Cromatografía quiral SFC(CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% isopropanol en CO_2);

Ejemplo 5a: (R,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona o (S,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

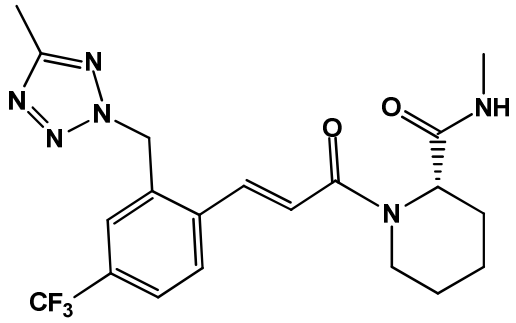
En primer pico eluido: SFC Rt = 3,66 min;
LC-MS Rt = 1,36 min; $[M+H]^+$ 462,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 5b: (R,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona o (S,E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil) fenil) prop-2-en-1-ona

Segundo pico eluido: SFC Rt = 7,63 min;
LC-MS Rt = 1,34 min; $[M+H]^+$ 462,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 6:

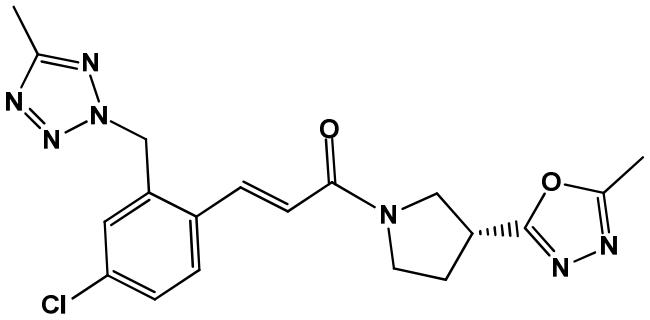
(S, E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-2-carboxamida



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) y la (S)-N-metil-piperidina-2-carboxamida (Intermediario AC) (50 mg, 0,352 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,28 ml, 1,60 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,374 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,15 min; $[M+H]^+$ no hubo un ion de masa presente; Método 2minLowpHv03
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (1H, m), 7,89-7,71 (4H, m), 7,30 (0,6H, d), 7,18 (0,4H, d), 6,10 (2H, m), 5,08 (0,6H, m), 4,87 (0,4H, m), 4,41 (0,4H, m), 4,11 (0,6H, m), 3,31 (0,4H, m), 3,22 (0,6H, m), 2,61 (3H, d), 2,41 (3H, s), 2.28 a 2.12 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,49 (1H, m), 1,32 (2H, m).

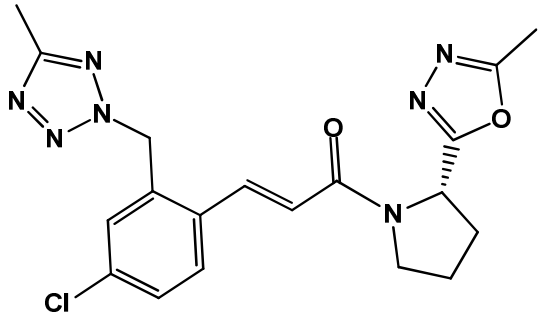
Ejemplo 7:

(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el (R)-2 metil-5-(pirrolidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (BA Intermedio) (60 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,05 min; $[M+H]^+$ 414,3; Método 2minLowpHv03

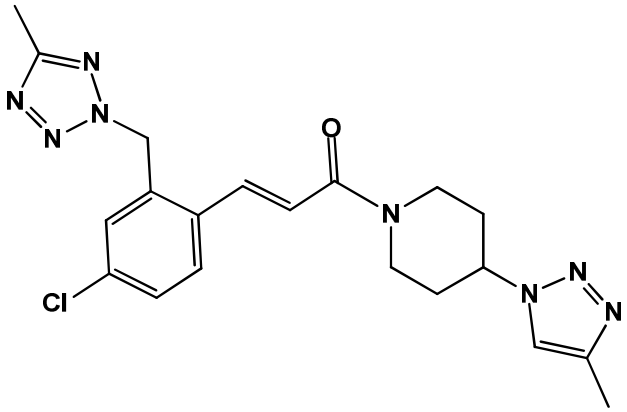
Ejemplo 8:
(S,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el (S)-2 metil-5-(pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BB) (60 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó

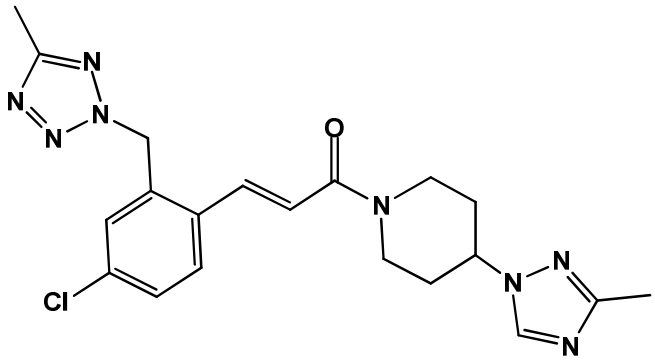
con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,09 min; $[M+H]^+$ 414,4; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 9:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



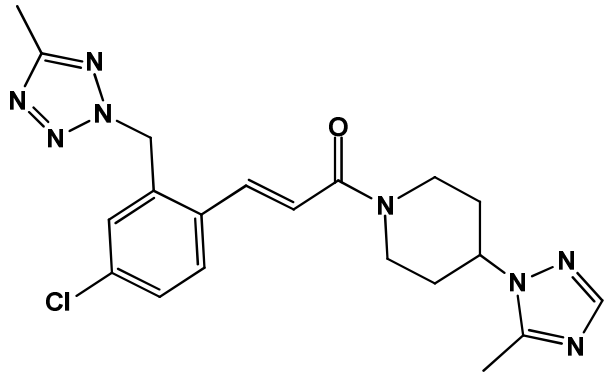
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y la 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina (Intermediario C) (66 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,09 min; $[M+H]^+$ 427,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 10:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (60 mg, 0,215 mmol) y la 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina (Intermediario CA) (66 mg, 0,237 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (1 ml). DIPEA (0,188 mL, 1,08 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,25 ml, 0,431 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,03 min; $[M+H]^+$ 427,6; Método 2minLowpHv03

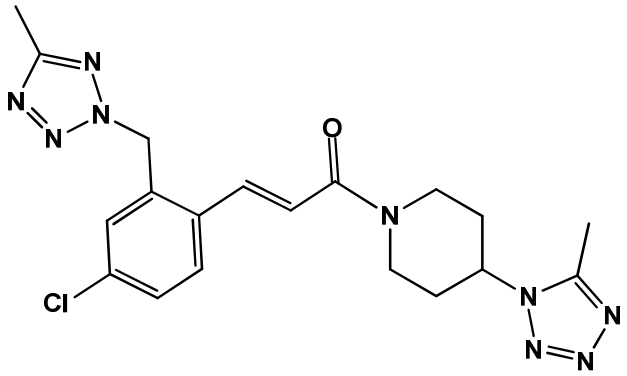
Ejemplo 11:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (80 mg, 0,287 mmol) y la 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina (Intermediario CB) (88 mg, 0,316 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (1 ml). DIPEA (0,25 ml, 1,43 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,335 ml,

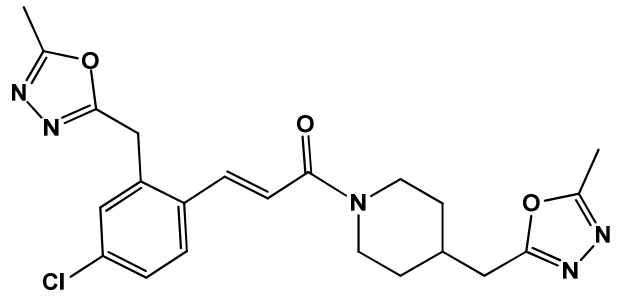
0,574 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,02 min; $[M+H]^+$ 427,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 12:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



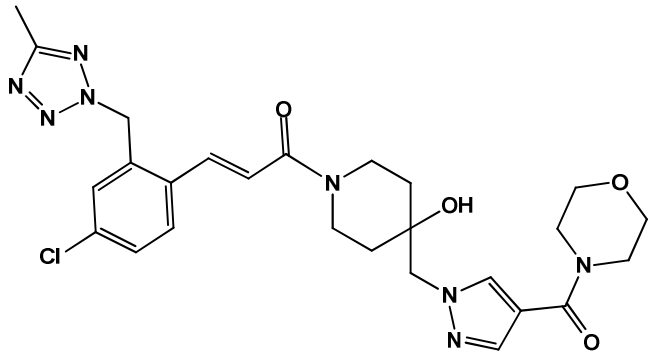
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (50 mg, 0,179 mmol) y la 4-(5--1H-tetrazol-1-il metil) piperidina (CC Intermedio) (33 mg, 0,197 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (1 ml). DIPEA (0,157 ml, 0,897 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,21 ml, 0,359 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,08 min; $[M+H]^+$ 428,6; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 13:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) fenil) acrílico (AD Intermedio) (113 mg, 0,406 mmol) y el 2 metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) (120 mg, 0,406 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,355 mL, 2,03 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,475 ml, 0,813 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,95 min; [M+H]+ 442,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 14:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



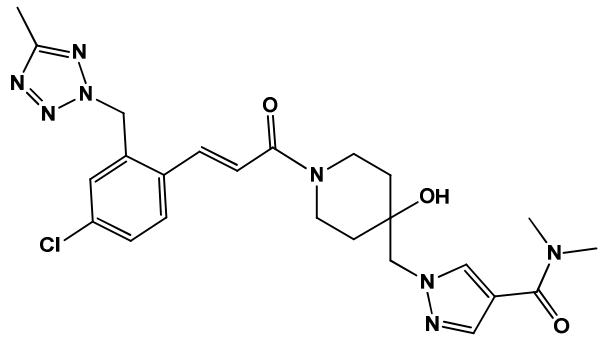
Paso 1: El (E)-etil 1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato, el ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (500 mg, 1,79 mmol) y el acetato de 1-((4-hidroxipiperidin-4-il) metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Intermediario D) (572 mg, 1,97 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (10 ml). DIPEA (1,57

ml, 8,97 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (2,10 ml, 3,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,06 min; [M+H]+ 514,7; Método 2minLowpHv03

Paso 2: El ácido(E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico, el (E)-etil 1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato (paso 1) (600 mg, 1,167 mmol) se colocó en un matraz con EtOH (5 ml). Se añadió NaOH 2 M (2,92 ml, 5,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El EtOH se eliminó a vacío y se acidificó con HCl 2M (4 ml). El sólido blanco resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,92 min; $[M+H]^+$ 486,5; Método 2minLowpHv03

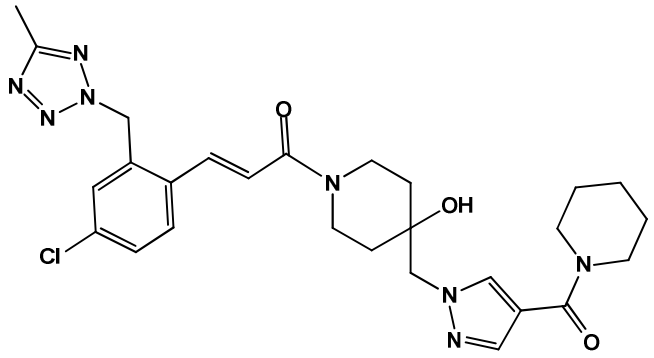
Paso 3: la (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, el ácido (E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (paso 2) (100 mg, 0,206 mmol) y la morfolina (53,8 mg, 0,617 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,216 ml, 1,235 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,240 ml, 0,412 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,92 min; [M+H]+ 555,7; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 15:
(E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



El ácido (E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 14, paso 2) (100 mg, 0,206 mmol) y el clorhidrato de dimetilamina (50,3 mg, 0,617 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,216 ml, 1,235 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,240 ml, 0,412 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,92 min; $[M+H]^+$ 513,4; Método 2minLowpHv03

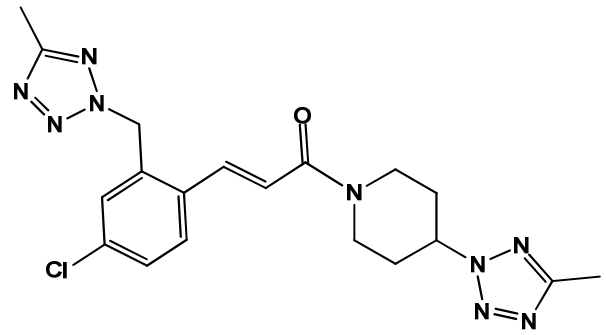
Ejemplo 16:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(piperidine-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 14, paso 2) (100 mg, 0,206 mmol) y la piperidina (52,6 mg, 0,617 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,216 ml, 1,235 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,240 ml, 0,412 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

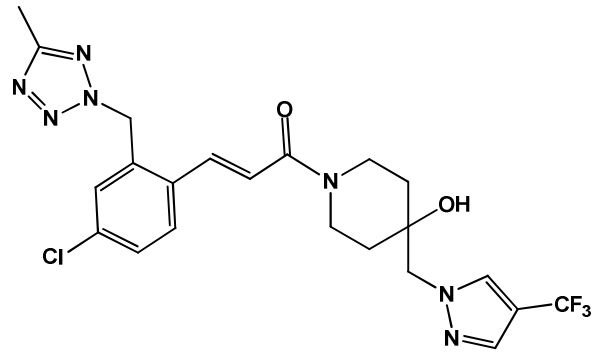
ambiente durante la noche y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,02 min; $[M+H]^+$ 553,6; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 17:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



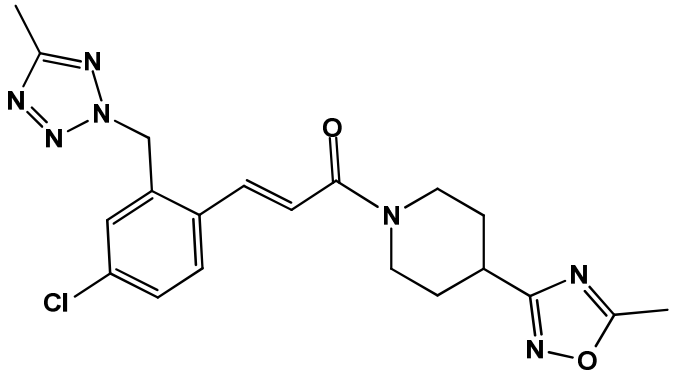
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y la 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina (Intermediario CD) (66 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,16 min; $[M+H]^+$ 428,4; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 18:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (150 mg, 0,538 mmol) y el 4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il) metil) piperidin-4-ol (Intermediario DA) (154 mg, 0,538 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (3 ml). DIPEA (0,47 ml, 2,69 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,63 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título; LC-MS Rt = 1,14 min; $[M+H]^+$ 510,6; Método 2minLowpHv03

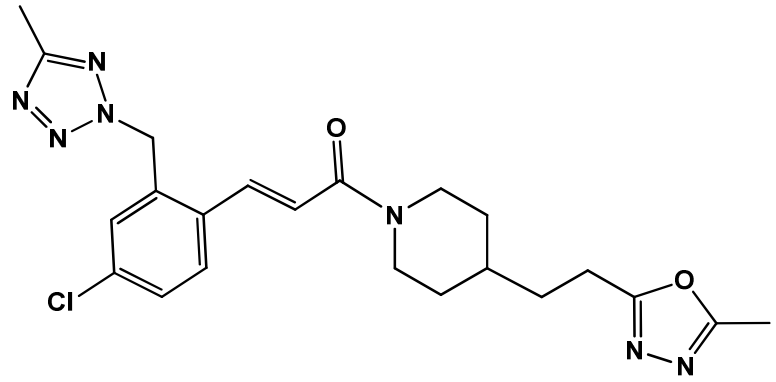
Ejemplo 19:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario E) (66 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml,

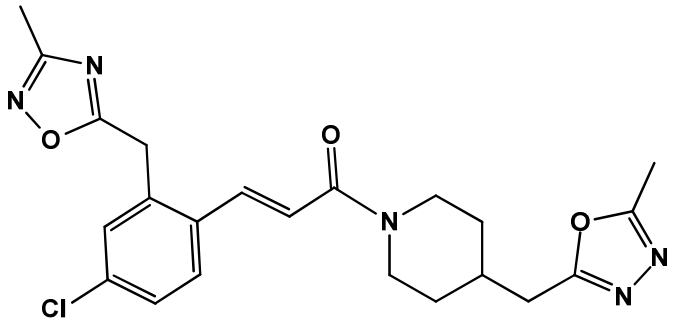
0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,18 min; $[M+H]^+$ 428,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 20:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



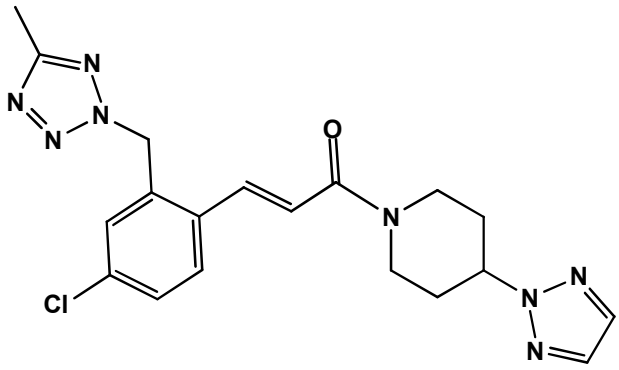
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el 2-metil-5-(2-(piperidin-4-il) etil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BE) (105 mg, 0,538 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,16 min; $[M+H]^+$ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 21:
(E)-3-(4-Cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AE) (100 mg, 0,359 mmol) y el 2 metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) (147 mg, 0,359 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,419 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,03 min; $[M+H]^+$ 442,3; Método 2minLowpHv03

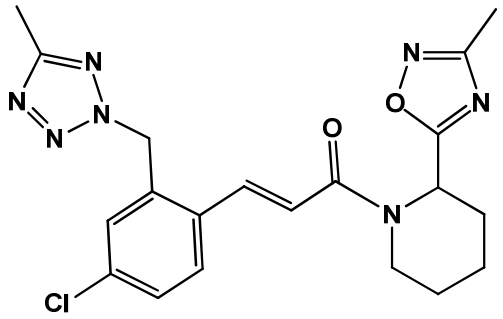
Ejemplo 22:
(E)-1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y la 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina (CE Intermedio) (65 mg, 0,431 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718

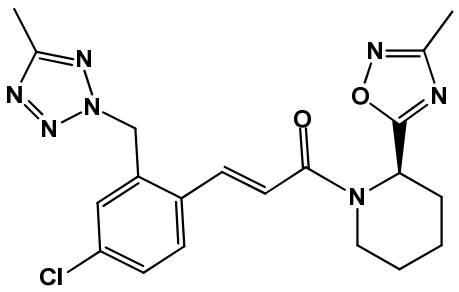
mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,23 min; $[M+H]^+$ 413,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 23:
(rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



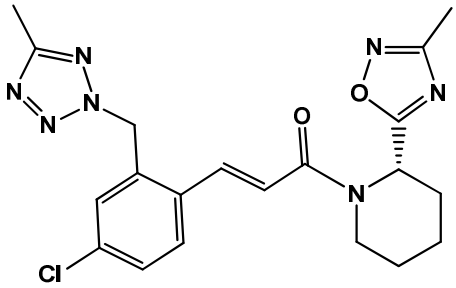
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (250 mg, 0,897 mmol) y el 3-metil-5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (165 mg, 0,987 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (5 ml). DIPEA (0,783 mL, 4,49 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (1,05 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,28 min; $[M+H]^+$ 428,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 23a: (R)-o (S)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y Ejemplo 23b: (R)-o (S)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Isómero (R)

ó



Isómero (S)

(rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 23) se separó por cromatografía quiral SFC (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5 um, 50% de metanol en CO_2);

Ejemplo 23a: (R)-o (S)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

<u>En primer pico eluido:</u>

SFC Rt = 4,94 min;

LC-MS Rt = 1,28 min; [M+H]+ 428,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 23b: (R)-o (S)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

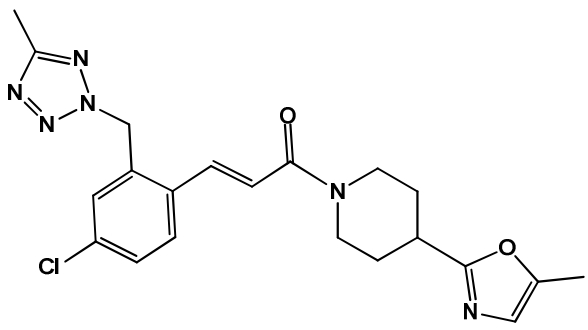
<u>Segundo pico eluido:</u>

SFC Rt = 6,67 min;

LC-MS Rt = 1,28 min; [M+H]+ 428,3; Método 2minLowpHv03

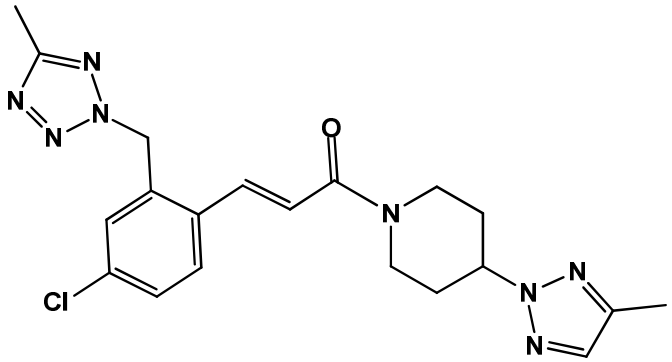
Ejemplo 24:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metiloxazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (150 mg, 0,538 mmol) y el 5-metil-2-(piperidin-4-il) oxazol (Intermediario IC) (131 mg, 0,646 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (3 ml). DIPEA (0,47 ml, 2,69 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,63 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,10 min; $[M+H]^+$ 427,2; Método 2minLowpHv03

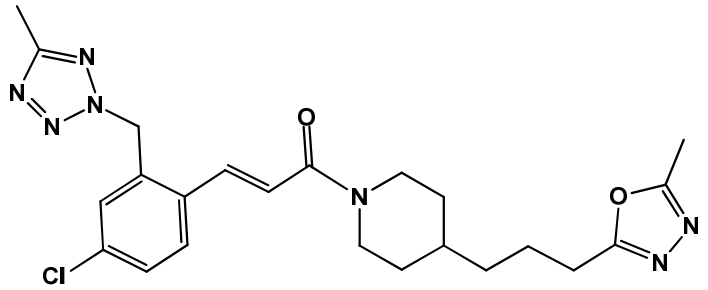
Ejemplo 25:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y la 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina (Intermediario CJ) (66 mg, 0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,313 mL, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (2 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,23 min; [M+H]+ 427,4; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 26:

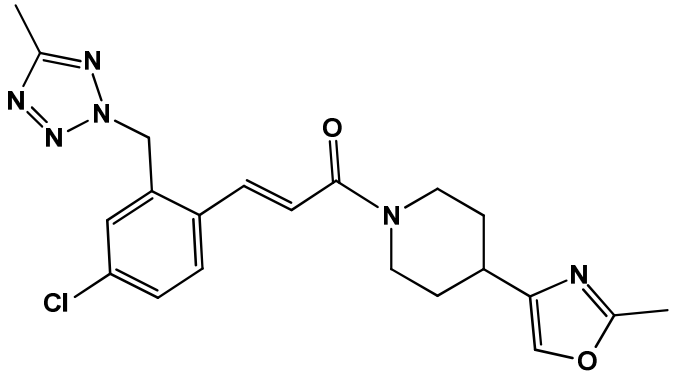
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el 2-metil-5-(3-(piperidin-4-il) propil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BF) (113 mg, 0,538 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,25 min; [M+H]+ 470,6; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 27:

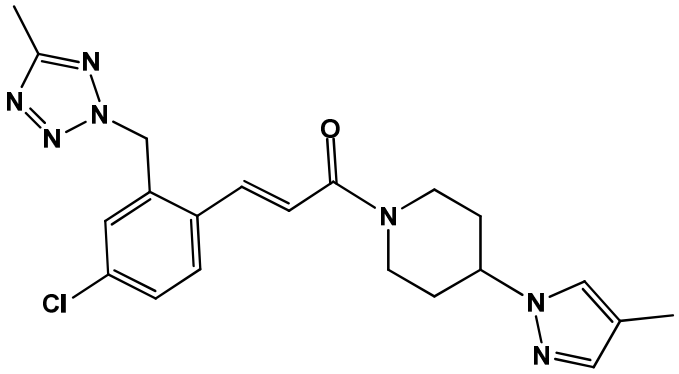
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-metiloxazol-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (100 mg, 0,359 mmol) y el 2-metil-4-(piperidin-4-il) oxazol (Intermediario F) (98 mg,

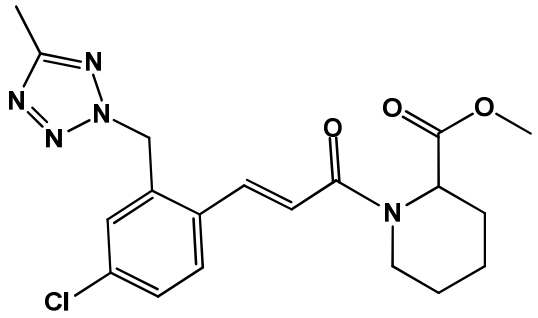
0,395 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,31 ml, 1,79 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,42 ml, 0,718 mmol) .La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,19 min; $[M+H]^+$ 427,4; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 28:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



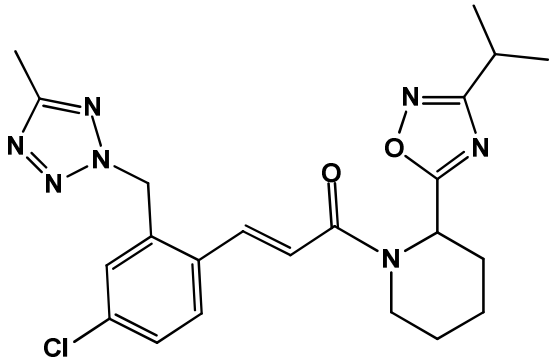
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (150 mg, 0,538 mmol) y la 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il) piperidina (Intermediario CH) (119 mg, 0,592 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (3 ml). DIPEA (0,47 ml, 2,69 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,63 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,09 min; $[M+H]^+$ 426,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 29
(E)-metil-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-2-carboxilato de metilo



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (500 mg, 1,79 mmol) y el metil-2-piperidina carboxilato de metilo (283 mg, 1,97 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (5 ml). DIPEA (1,57 ml, 8,97 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (2,09 ml, 3,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,27 min; $[M+H]^+$ 404,5; Método 2minLowpHv03

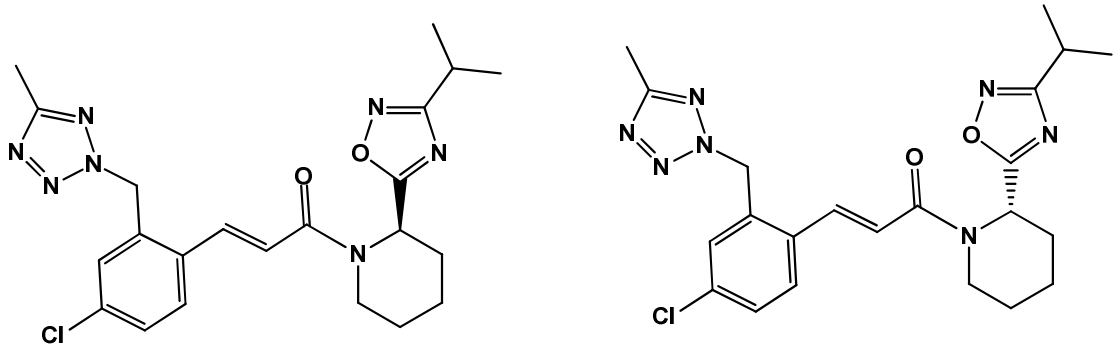
Ejemplo 30:
(rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (250 mg, 0,897 mmol) y el 3-isopropil-5-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (193 mg, 0,987 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (5 ml). DIPEA (0,783 mL, 4,49 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (1,05 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se

repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,44 min; $[M+H]^+$ 456,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 30a: (R o S, E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, Ejemplo 30b: (R o S, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Isómero (R) ó Isómero (S)

El (rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona se separó mediante Cromatografía quiral SFC(CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5 um, 50% de metanol en CO_2);

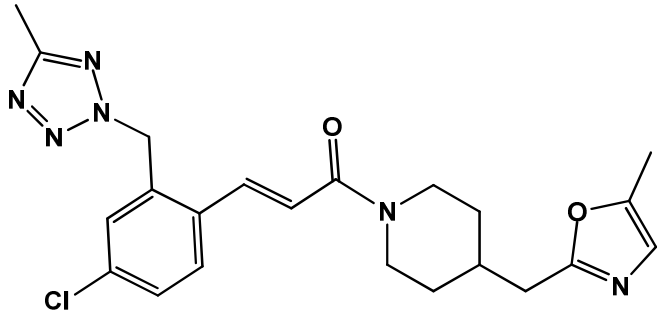
Ejemplo 30a: (R o S, E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
<u>En primer pico eluido:</u>
SFC Rt = 4,30 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% de metanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,44 min; [M+H]+ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 30b: (R o S, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
<u>Segundo pico eluido:</u>
SFC Rt = 5,35 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% de metanol en CO2)

LC-MS Rt = 1,43 min; [M+H]+ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 31:

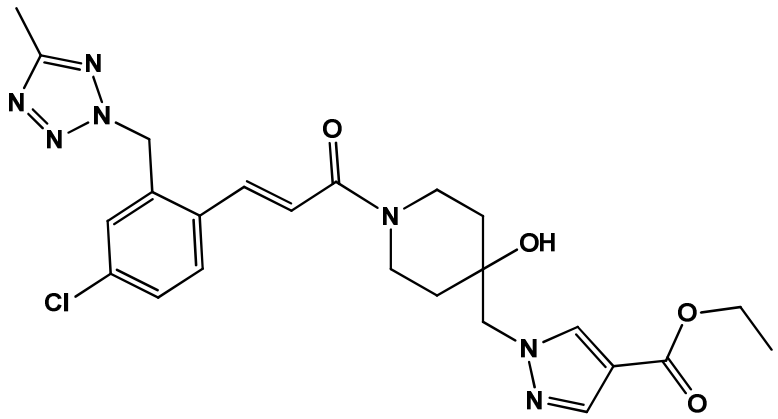
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metiloxazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (200 mg, 0,718 mmol) y el 5-metil-2-(piperidin-4-ilmetil) oxazol (Intermediario CG) (211 mg, 0,718 mmol) se colocaron en un matraz con THF (5 ml). DIPEA (0,627 mL, 3,59 mmol) seguido por HATU (327 mg, 0,861 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50oC durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,12 min; $[M+H]^+$ 441,5; Método 2minLowpHv03

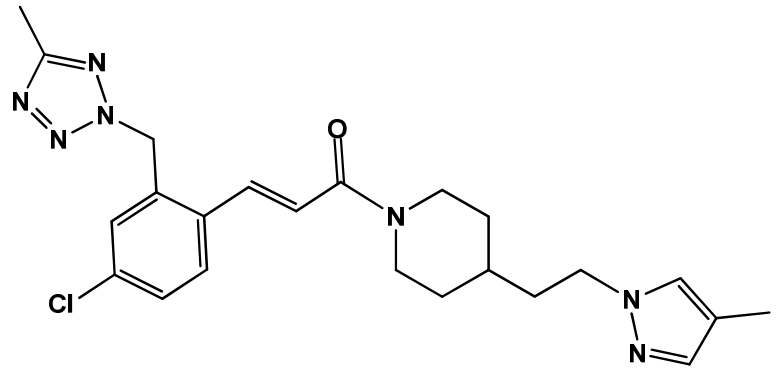
Ejemplo 32:

(E)-etil 1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 14, paso 1;
LC-MS Rt = 1,06 min; [M+H]+ 514,7; Método 2minLowpHv03

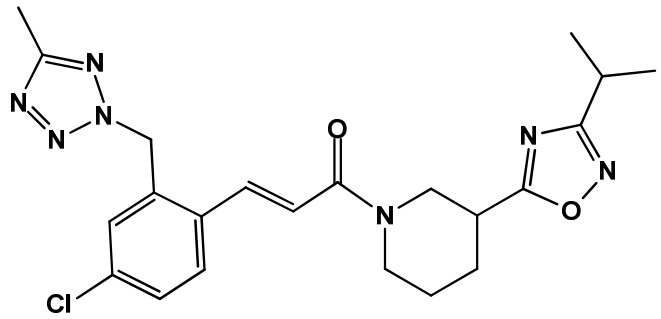
Ejemplo 33:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (133 mg, 0,479 mmol) y la 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina (Intermediario CF) (110 mg, 0,479 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (2 ml). DIPEA (0,42 ml, 2,39 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (0,63 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,29 min; $[M+H]^+$ 454,3; Método 2minLowpHv03

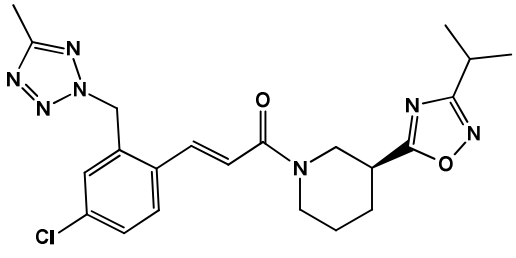
Ejemplo 34:

(rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

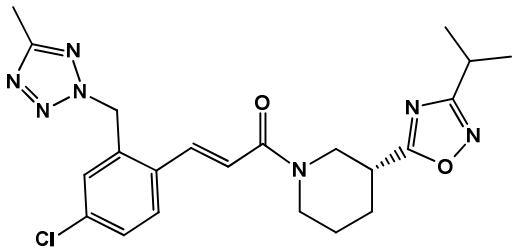


El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (250 mg, 0,897 mmol) y el 3-isopropil-5-(piperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol (193 mg, 0,987 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (5 ml). DIPEA (0,783 mL, 4,49 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (1,05 ml, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,35 min; $[M+H]_+$ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 34a: (R o S, E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, Ejemplo 34b: (R o S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Isómero (R)



Isómero (S)

El (rac)-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona se separó por Cromatografía quiral SFC(CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO_2);

Ejemplo 34a: (R o S, E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

En primer pico eluido:

SFC Rt = 7,46 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO2)

LC-MS Rt = 1,35 min; [M+H]+ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 34b: (R o S, E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

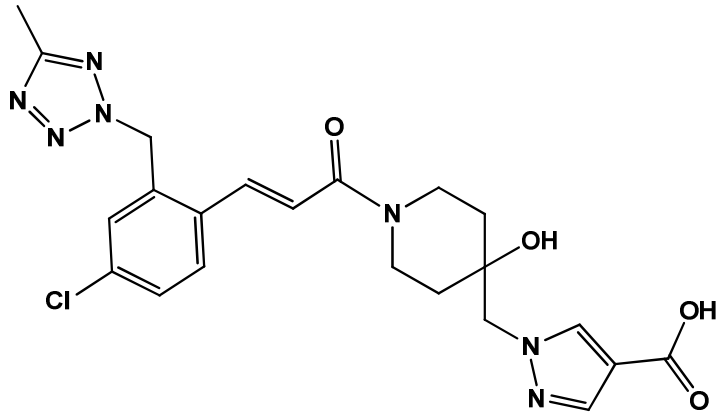
Segundo pico eluido:

SFC Rt = 9,08 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO2)

LC-MS Rt = 1,43 min; [M+H]+ 456,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 35:

Ácido (E)-1-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

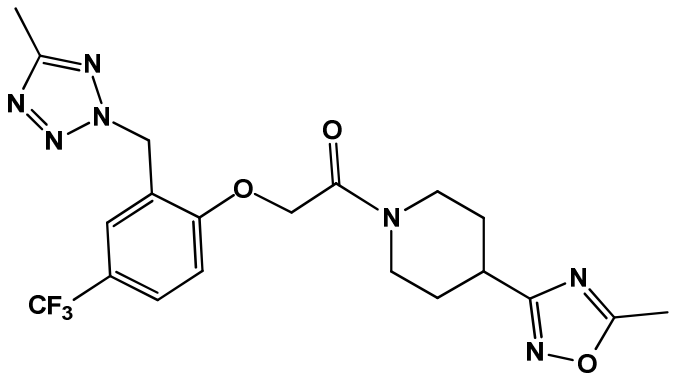


La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 14, paso 2;

LC-MS Rt = 0,92 min; [M+H]+ 486,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 36:

1-(4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona



Paso 1: ácido-2-hidroxi-5-(trifluorometil) benzoico

El ácido 2-metoxi-5-(trifluorometil) benzoico (5,00 g, 22,71 mmol) se colocó en un matraz con yodociclohexano (29,4 ml, 227 mmol) y DMF (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 10,70 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,80 (1H, d de d), 7,15 (1H, d).

Paso 2: 2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenol

El ácido 2-hidroxi-5-(trifluorometil) benzoico (6,50 g, 31,5 mmol) se colocó en un matraz con THF (50 ml) y se enfrió en hielo. Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (47,3 ml, 47,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 1 M (50 ml) y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,80 (1H, s), 7,50 (1H, d de d), 7,32 (1H, d), 7,00 (1H, d), 4,98 (2H, s), 2,23 (1H, br s).

Paso 3: acetato de terc-butilo 2-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenoxi)

El 2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenol (4,70 g, 24,46 mmol) se colocó en un matraz con MeCN seco (100 ml). Se añadió terc-butil-2 bromoacetato (5,25 g, 26,9 mmol) seguido de carbonato de potasio (16,9 g, 122 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El K_2CO_3 se separó por filtración, se lavó con MeCN y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (1H, d), 7,58 (1H, d de d), 7,01 (1H, d), 5,30 (1H, t), 4,81 (2H, s), 4,60 (2H, d), 1,41 (9H, s).

Paso 4: acetato de terc-butilo 2-(2-(bromometil)-4-(trifluorometil) fenoxi)

El acetato de terc-butil 2-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil) fenoxi) de etilo (1,00 g, 3,27 mmol) se colocó en un matraz con MeCN seco (25 ml). Trifenilfosfina (1,28 g, 4,90 mmol) se añadió seguido por hexabromoacetone (0,868 g, 1,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 ℃ durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y la purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-40% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (1H, d), 7,69 (1H, d de d), 7,11 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,72 (2H, s), 1,43 (9H, s).

Paso 5: acetato de terc-butilo 2-(2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi)

El acetato de terc-butilo 2-(2-(bromometil)-4-(trifluorometil) fenoxi) de etilo (1,20 g, 3,25 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (10 ml). Se añadió 5-metil-2H-tetrazol (0,41 g, 4,88 mmol) seguido de carbonato de potasio (0,90 g, 6,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título y un subproducto terc-butil 2-(2-((5-metil-1H-tetrazol-1-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi) acetato de etilo;

LC-MS Rt = 1,42 min; [M+H]+ 373,6; Método 2minLowpHv03

Paso 6: el ácido 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi) acético y el acetato de terc-butilo 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi)-etilo (260 mg, 0,70 mmol) se colocaron en un matraz con DCM seco (2 ml). Se añadió TFA (0,54 mL, 6,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y agua (5 0mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título;

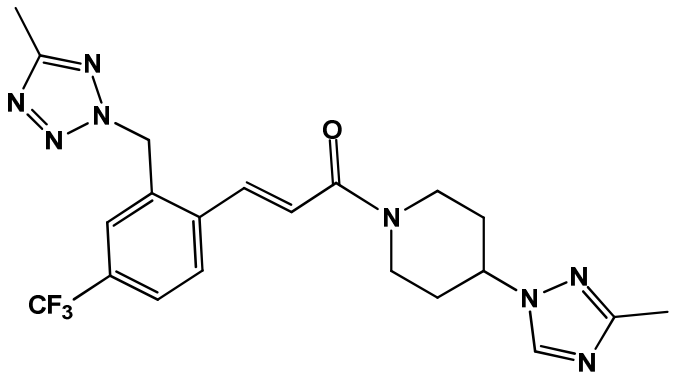
LC-MS Rt = 1,10 min; $[M+H]^+$ 317,2; Método 2minLowpHv03

Paso 7: 1-(4-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona

El ácido 2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi) acético (50 mg, 0,158 mmol) y el 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario E) (35.4mg, 0.174mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc seco (1 ml). DIPEA (0,138 mL, 0,79 mmol) se añadió a la suspensión seguido de la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc)

(0,185 ml, 0,316 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,21 min; [M+H]+ 466,3; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,75 (1H, d), 7,70 (1H d,), 7,19 (1H d,), 5,91 (2H, s), 5,07 (2H, m), 4,21 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,42 (3H, s), 1,91 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,50 (1H, m).

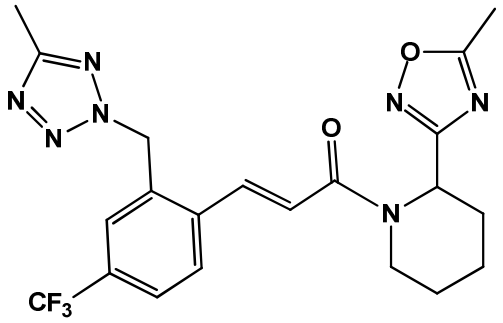
Ejemplo 37:
(E)-1-(4-(3-Metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (180 mg, 0,576 mmol) y la 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina (Intermediario CA) (101 mg, 0,605 mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc seco (4 ml). DIPEA (0,503 mL, 2,88 mmol) se añadió a la suspensión seguido de la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc) (0,673 ml, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,10 min; $[M+H]^+$ 461,0; Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,90-7,73 (3H, m), 7,31 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4,51 (2H, m), 4,30 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,09 (2H, m), 1,70 (2H, m).

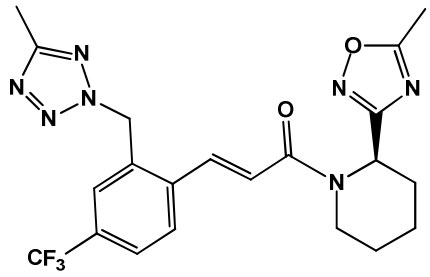
Ejemplo 38:

(rac)-(E)-1-(2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

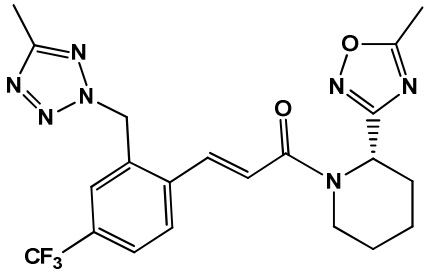


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 36, paso 7 a partir de ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) y clorhidrato de 5-metil-3-(piperidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

Ejemplo 38a: (R o S, E)-1-(2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona y el Ejemplo 38b: (R o S, E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Isómero (R)



Isómero (S)

El (rac)-(E)-1-(2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona se separó por Cromatografía quiral SFC (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO_2);

Ejemplo 38a: (R o S, E)-1-(2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

<u>En primer pico eluido:</u>

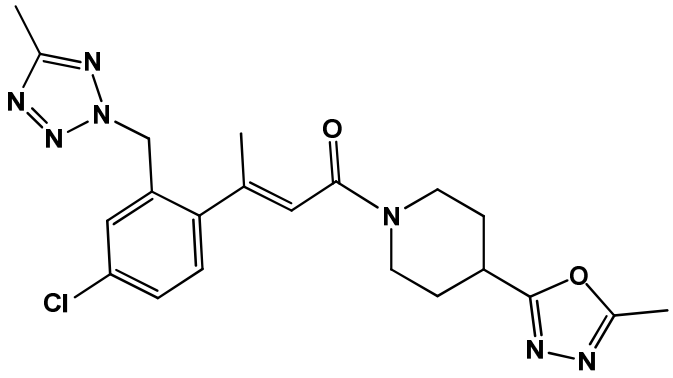
SFC Rt = 3,61 min;
LC-MS Rt = 1,34 min; [M+H]+ 462,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 38b: (R o S, E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

Segundo pico eluido:
SFC Rt = 6,34 min; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,32 min; [M+H]+ 462,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 39:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona



Paso 1: el ácido 4-cloro-N-metoxi-N-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzamida-4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzoico (Intermediario AG, paso 4) (1,50 g, 5,94 mmol) se colocó en un matraz con THF (30 ml). HATU (2,48 g, 6,53 mmol) y el clorhidrato de N, O-dimetilhidroxilamina (0,724 g, 7,42 mmol) se añadieron a continuación seguido de la lenta adición de trietilamina (5,18 ml, 29,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 marido. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaOH 1M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,04 min; [M+H]+ 296,1; Método 2minLowpHv03
Paso 2: la 1-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) etanona 4-Cloro-N-metoxi-N-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzamida se colocó (1,70 g, 5,75 mmol) en un matraz con THF (25 ml) y se enfriado a-78 °C. Después, se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en éter) (3,83 ml, 11,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a-

78 °C durante 30 minutos y luego se dejó volver a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se repartió entre éter (200 ml) y HCl 1 M (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

Paso 3: (E)-etil-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) but-2-enoato de metilo, NaH (60% en aceite) (299 mg, 7,48 mmol) se suspendió en THF seco (15 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió fosfonoacetato de trietilo (1,80 ml, 8,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una solución de 1-(4-cloro-2-((2H-5-metil-tetrazol-2-il) metil) fenil) se añadió etanona (750 mg, 2,99 mmol) en THF (5 ml) lentamente y la reacción mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-10% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1,40 min; [M+H]+ 321,5; Método 2minLowpHv03

Paso 4: el ácido (E)-3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) but-2-enoico enoato de (E)-etil 3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) but-2-metilo (250 mg, 0,78 mmol) se colocó en un matraz con EtOH (4 ml). Se añadió NaOH 2 M (1,95 ml, 3,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El EtOH se eliminó a vacío, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M (3 ml) y se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1,14 min; [M+H]+ 293,5; Método 2minLowpHv03

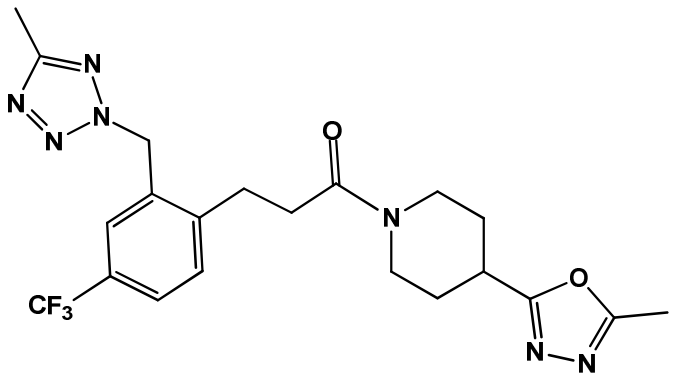
Paso 5: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 36, paso 7 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) but-2-enóico y 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG);

LC-MS Rt = 1,13 min; [M+H]+ 444,1; Método 2minLowpHv03

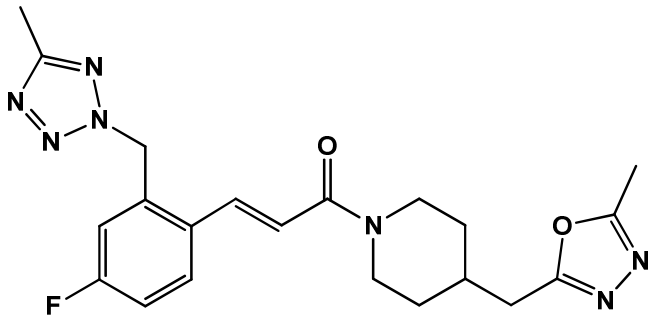
Ejemplo 40:

1-(4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 36, paso 7 a partir del ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) propanoico (Intermediario AF) y 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG); LC-MS Rt = 1,16 min; [M+H]+ 464,6; Método 2minLowpHv03

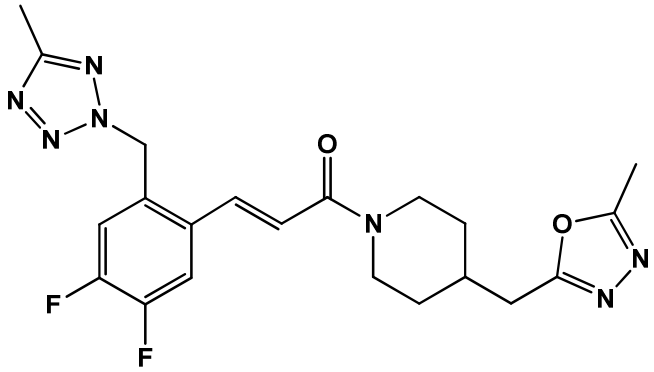
Ejemplo 41:
(E)-3-(4-Fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,
El 2-(2-Bromo-5-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 1-bromo-2-(bromometil)-4-fluorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.
Paso 2: (E)-3-(4-Fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
El 2-(2-Bromo-5-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol (104 mg, 0.383mmol), el diacetato de paladio (7.16mg, 0.032mmol) y la tri-o-tolilfosfina (9.70mg, 0.032mmol) se colocaron en un matraz. 1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario G) (75 mg, 0.319mmol), disueltos en seco, desgasificado DMF (2 ml), se

añadió seguido de trietilamina (0.133mL, 0.956mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 0,95 min; [M+H]+ 426,3; Método 2minLowpHv03

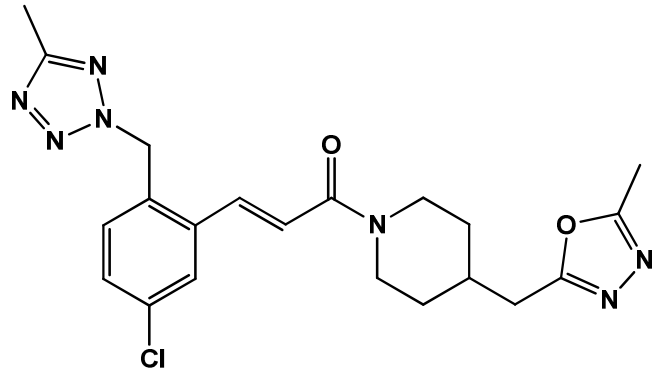
Ejemplo 42:
(E)-3-(4,5-Difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-difluorobenceno
El 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-difluorobenceno se preparó por un método similar al Intermediario AC, paso 1 a partir de 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-difluorobenceno. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el producto secundario succinimida, el disolvente se eliminó a vacío y el producto se usó en bruto en la siguiente etapa.
Paso 2: 2-(2-Bromo-4,5-difluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,
El 2-(2-Bromo-4,5-difluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 1-bromo-2-(bromometil)-4-fluorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.
Paso 3: (E)-3-(4,5-Difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-4 , 5-difluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol;
LC-MS Rt = 0,98 min; [M+H]+ 444,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 43:

(E)-3-(5-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-Bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AC, paso 1 a partir de 2-bromo-4-cloro-1-metilbenceno.

Paso 2: 2-(2-Bromo-4-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,

2-(2-Bromo-4-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

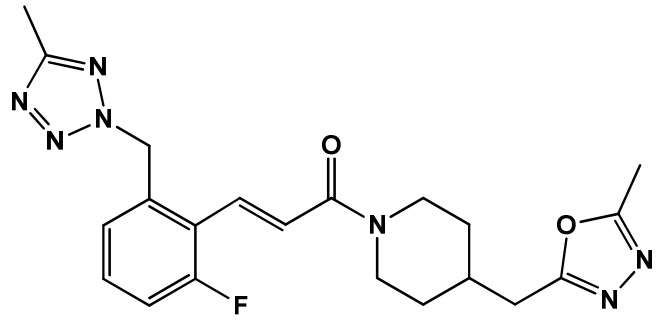
Paso 3: (E)-3-(5-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-4-clorobenzil)-5-metil-2H-tetrazol;

LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 442,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 44:

(E)-3-(2-Fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-Bromo-1-(bromometil)-3-fluorobenceno

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AC, paso 1 a partir de 2-bromo-1-fluoro-3-metilbenceno.

Paso 2: 2-(2-bromo-3-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,

2-(2-bromo-3-fluorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 2-bromo-1-(bromometil)-3-fluorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

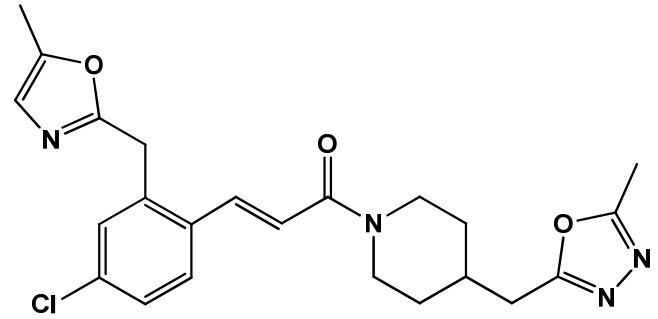
Paso 3: (E)-3-(2-Fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-3-fluorobenzil)-5-metil-2H-tetrazol;

LC-MS Rt = 0,94 min; [M+H]+ 426,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 45:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorofenil)-N-(prop-2-in-1-il) acetamida

A una solución agitada de DIPEA se añadió 2-(2-bromo-5-clorofenil) acético (23 g, 92 mmol) en acetato de etilo (160 ml) bajo nitrógeno (40,3 ml, 230 mmol). La solución se enfrió a 5 °C (baño de hielo) y la prop-2-in-1-amina se añadió (7,09 ml, 111 mmol). A esta suspensión agitada se añadió gota a gota T3P® (50% en EtOAc) (81 mL, 138 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó por adición de agua, dando como resultado una gruesa fuera precipitado blanco. Este se separó por filtración al vacío, lavando con agua, seguido de solución sat. $NaHCO_3$. El precipitado se suspendió en éter dietílico (300 ml), se separó por filtración al vacío, se lavó con iso-hexano y luego se secó en un horno de vacío a 40 oC produciendo el compuesto del título.

Paso 2: 2-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metiloxazol

2-(2-Bromo-5-clorofenil)-N-(prop-2-in-1-il) acetamida (22 g, 77 mmol) se disolvió en dioxano (256 ml). Se añadió ácido tríflico (6,82 ml, 77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se neutralizó con NaOH 2M. 50% del dioxano se eliminó a vacío y la emulsión acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 10% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

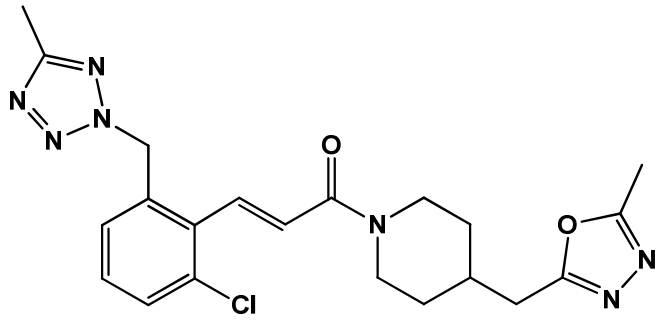
Paso 3: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-5-clorobenzil)-5-metiloxazol;

LC-MS Rt = 1,18 min; $[M+H]^+$ 441,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 46:

(E)-3-(2-Cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-Bromo-1-(bromometil)-3-clorobenceno

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AC, paso 1 a partir de 2-bromo-1-cloro-3-metilbenceno.

Paso 2: 2-(2-Bromo-3-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol,

El 2-(2-Bromo-3-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol se preparó por un método similar al Intermediario A, paso 1 de 2-bromo-1-(bromometil)-3-clorobenceno y 5-metil-1H-tetrazol. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

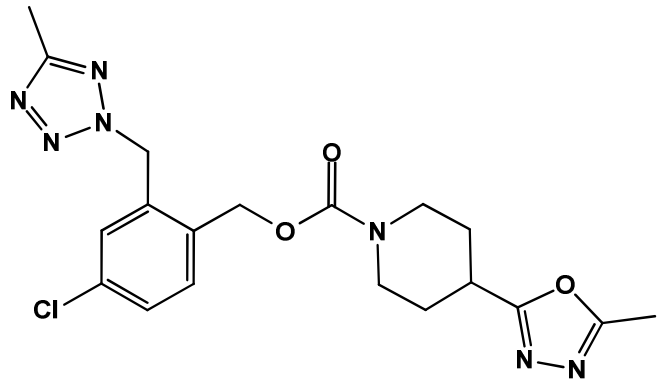
Paso 3: (E)-3-(2-Cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) y 2-(2-bromo-3-clorobenzil)-5-metil-2H-tetrazol;

LC-MS Rt = 0,98 min; [M+H]+ 442,3 Método 2minLowpHv03

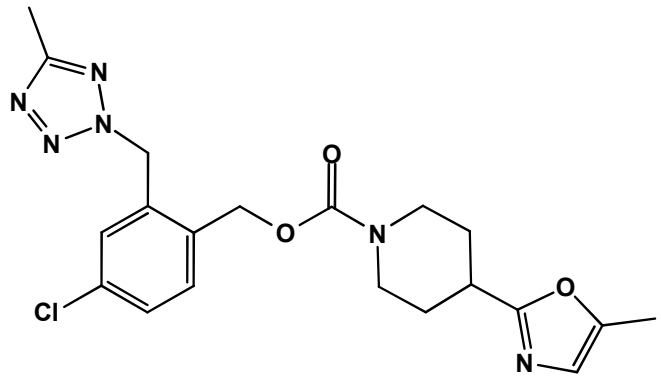
Ejemplo 47:

4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato



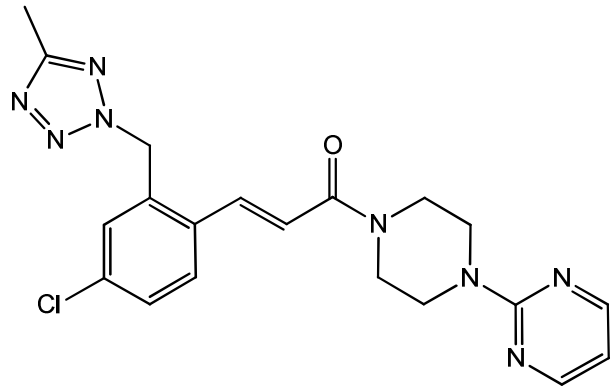
Se añadió 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (77 mg, 0,463 mmol) a una solución de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil-1H-imidazol 1-carboxilato (Intermediario AG) (140 mg, 0,421 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió DIPEA (0,147 ml, 0,841 mmol) y la RM se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,15 min; [M+H]+ 432,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 48:
4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 4-(5-metiloxazol-2-il) piperidina-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 47 a partir de 5-metil-2-(piperidin-4-il) oxazol (Intermediario IC) y 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil-1H-imidazol-1 carboxilato (Intermediario AG);
LC-MS Rt = 1,29 min; [M+H]+ 431,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.1:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

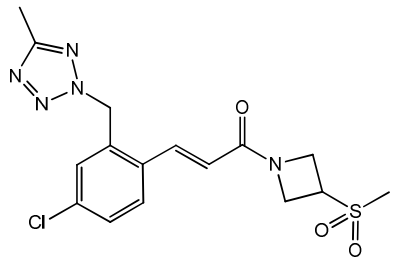


El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (27,9 mg, 0,100 mmol) se disolvió en DMF (1 ml). Esta solución se añadió a HATU (46 mg, 0,120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (1 ml) en DMF (1 ml) se añadió a un vial que contiene 2-(piperazin-1-il) pirimidina (16,4 mg, 0,100 mmol). El ácido activado se añadió al vial que contiene la amina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La muestra bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,23 min; [M+H]+ 425,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplos 49.2 a 49.20 y los Ejemplos 49.22 a 49.30 se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 49.1 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y la amina comercialmente disponible.

Ejemplo 49.2:

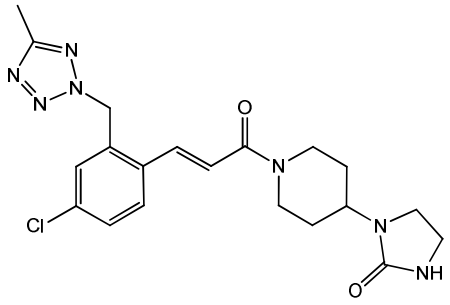
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,21 min; [M+H]+ 396,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.3:

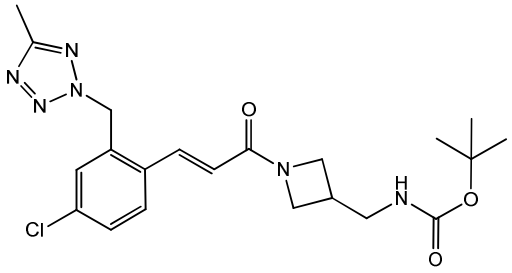
(E)-1-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona



LC-MS Rt = 1,22 min; [M+H]+ 430,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.4:

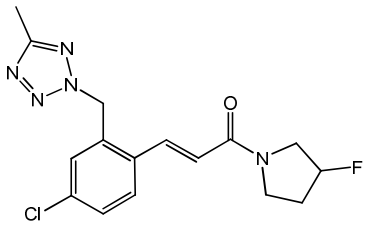
(E) terc-butilo ((1-(3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) acriloil) azetidin-3-il) metil) carbamato de



LC-MS Rt = 1,12 min; [M+H]+ 391,4 (pérdida de grupo t-butilo en MS); Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.5:

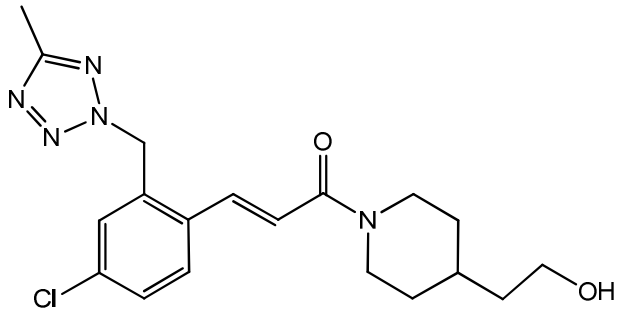
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,01 min; [M+H]+ 350,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.6:

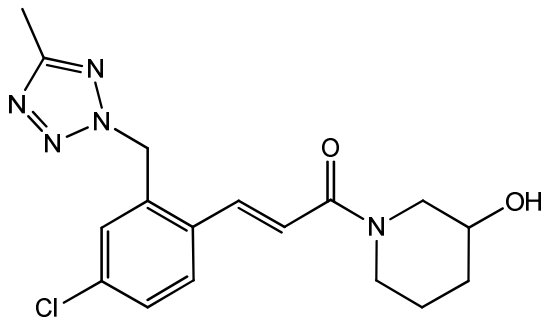
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,20 min; [M+H]+ 390,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.7:

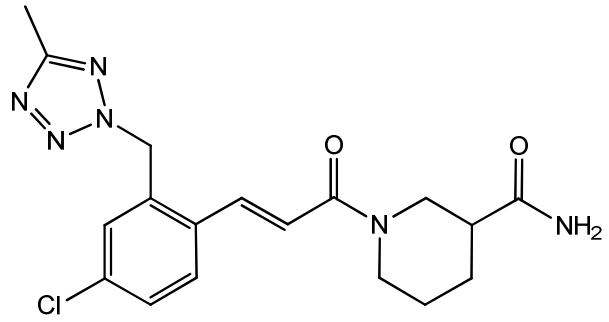
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,17 min; [M+H]+ 362,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.8:

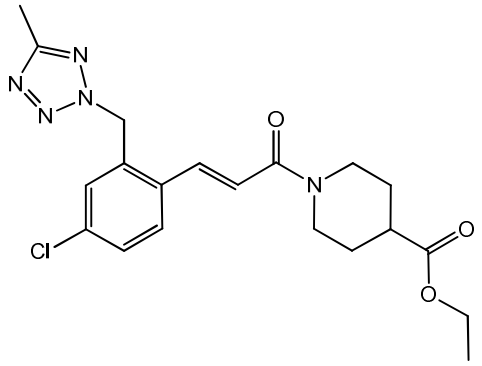
(E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-3-carboxamida



LC-MS Rt = 1,14 min; [M+H]+ 389,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.9:

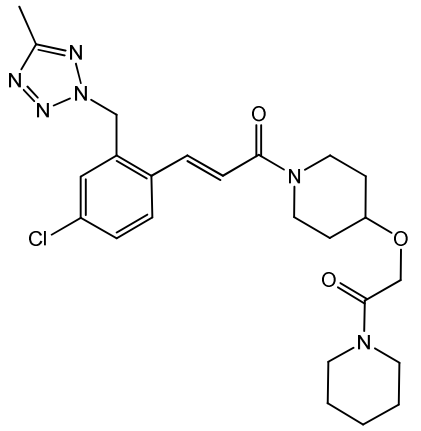
(E) etil 1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato



LC-MS Rt = 1,31 min; [M+H]+ 418,2; Método 2minLowpHv03

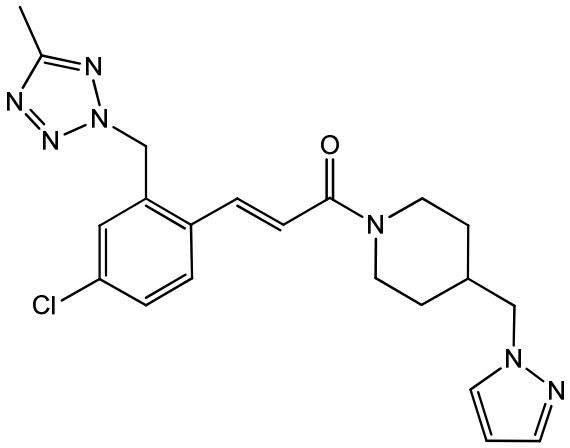
Ejemplo 49.10:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



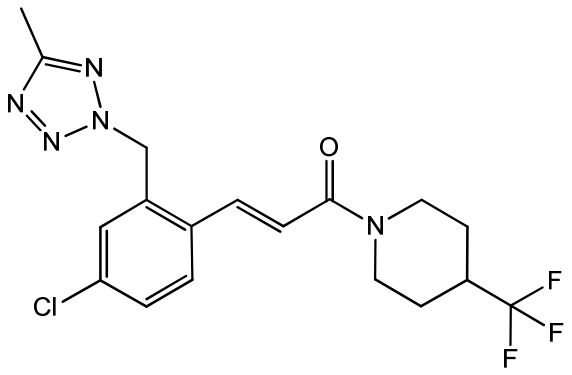
LC-MS Rt = 1,09 min; [M+H]+ 487,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.11:
(E)-1-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,06 min; [M+H]+ 426,2; Método 2minLowpHv03

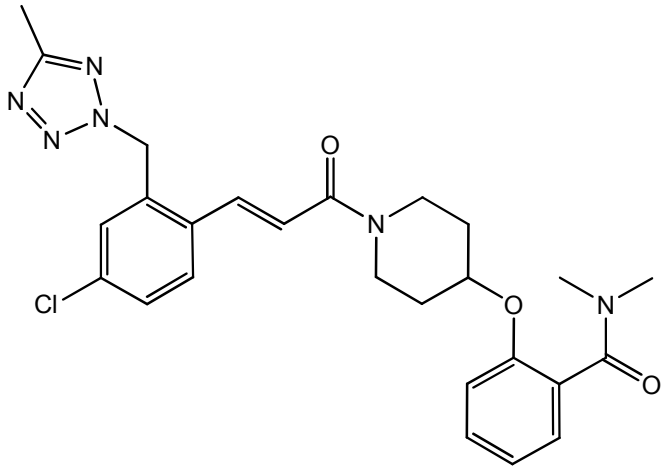
Ejemplo 49.12:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,19 min; [M+H]+ 414,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.13:

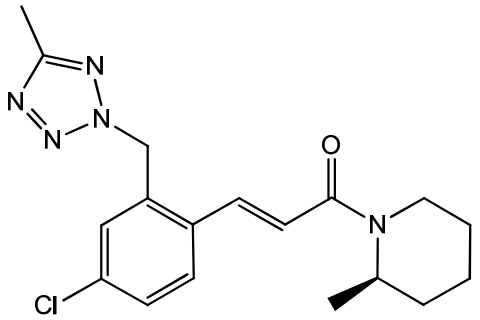
(E)-2-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)oxi)-N,N-dimetilbenzamida



LC-MS Rt = 1,11 min; [M+H]+ 509,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.14:

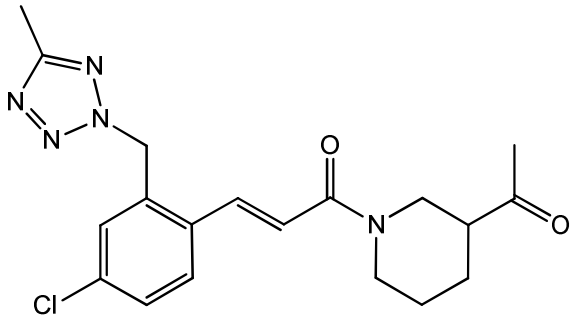
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,18 min; [M+H]+ 360,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.15:

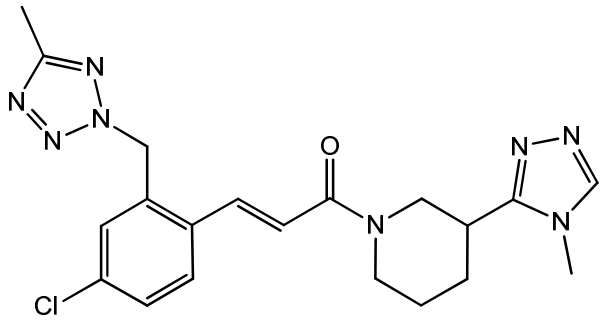
(E)-1-(3-Acetilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,04 min; [M+H]+ 388,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.16:

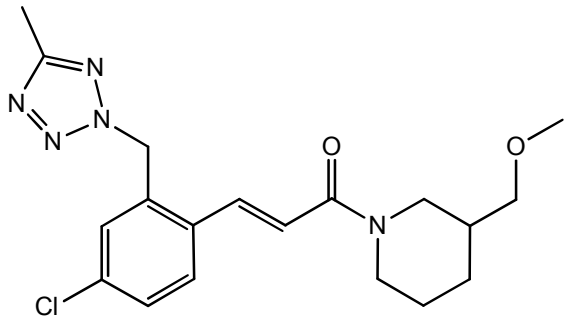
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 0,85 min; [M+H]+ 427,2 Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.17:

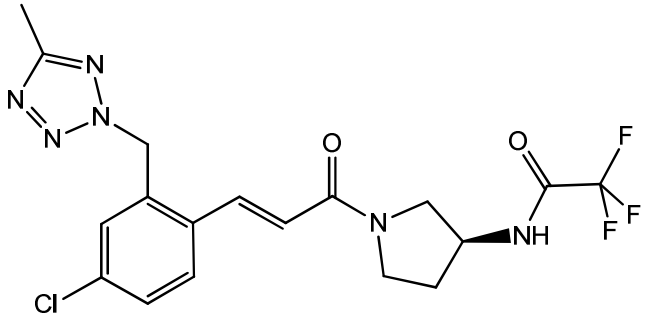
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,11 min; [M+H]+ 390,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.18:

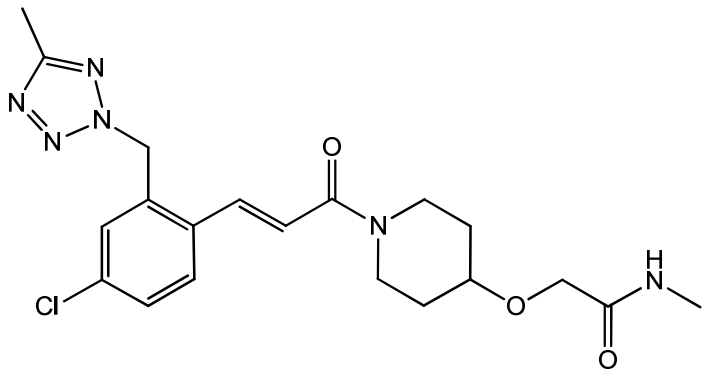
(S,E)-N-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



LC-MS Rt = 1,05 min; [M+H]+ 443,2; Método 2minLowpHv03

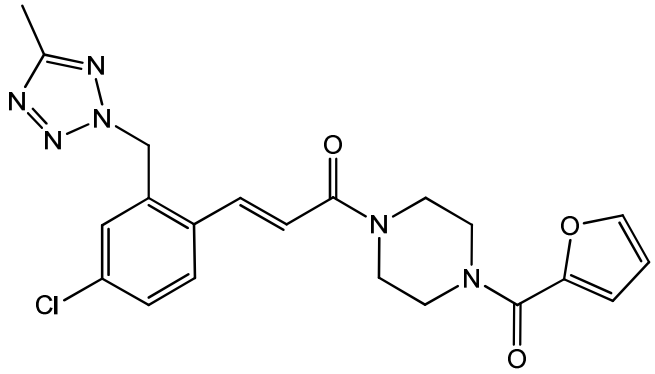
Ejemplo 49.19:

(E)-2-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)oxi)-N-metilacetamida



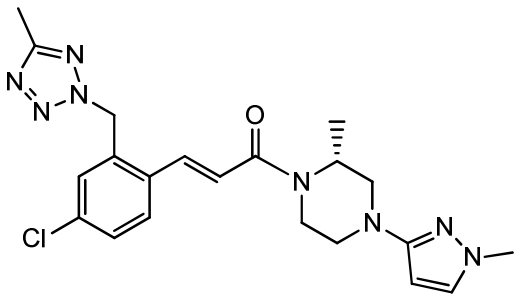
LC-MS Rt = 0,96 min; [M+H]+ 433,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.20:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



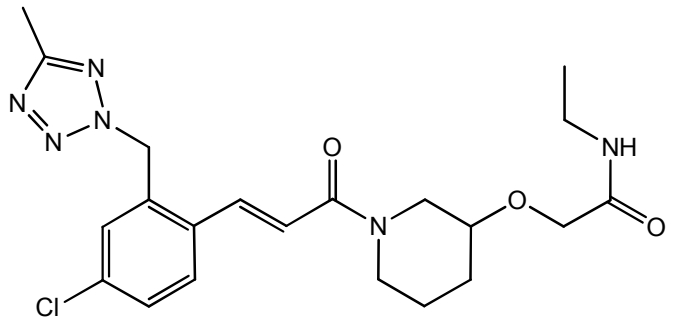
LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 441,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.21:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



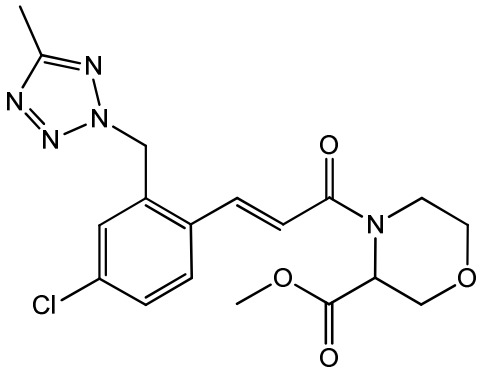
El ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (49,5 mg, 0,178 mmol) y DIPEA (0,155 mL, 0,888 mmol) se colocaron en un matraz con DMF (3 ml). Se añadió HATU (81 mg, 0,213 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La (R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il) piperazina (Intermediario H) (32 mg, 0,178 mmol) se añadió a continuación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS Rt = 1,17 min; [M+H]+ 441,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.22:
(E)-2-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-3-il)oxi)-N-etilacetamida



LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 447,2; Método 2minLowpHv03

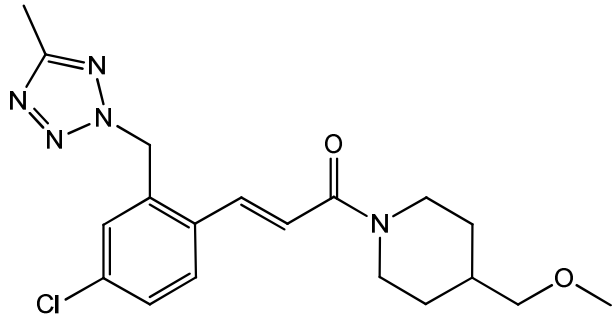
Ejemplo 49.23:
(E)-metil-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolina-3-carboxilato



LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 406,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.24:

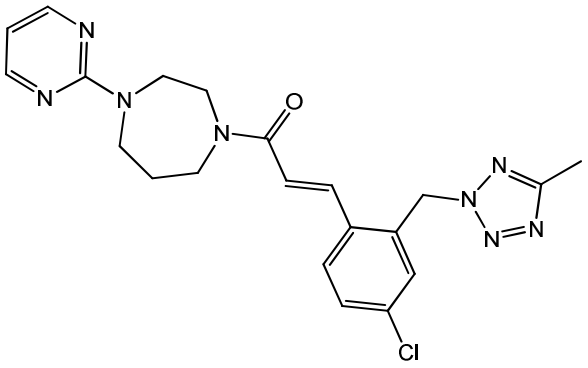
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 1,11 min; [M+H]+ 390,5; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.25:

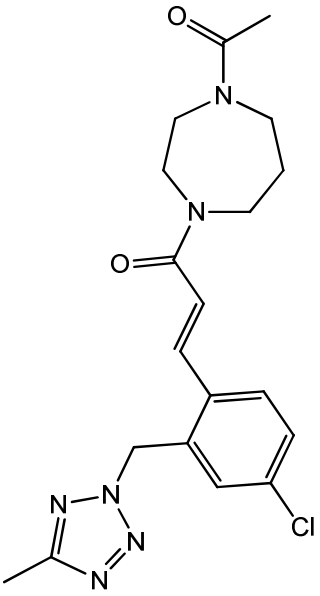
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 0,95 min; [M+H]+ 439,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.26:

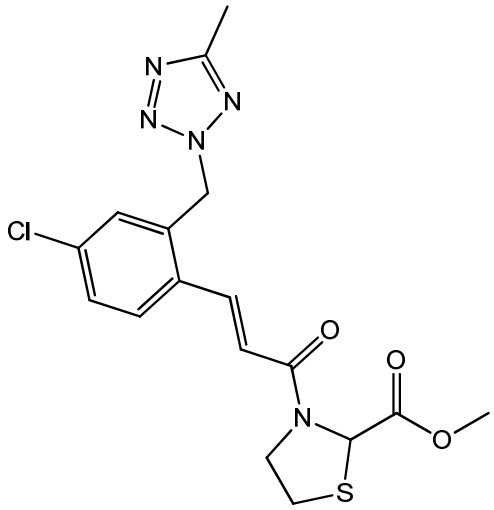
(E)-1-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 0,94 min; [M+H]+ 403,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.27:

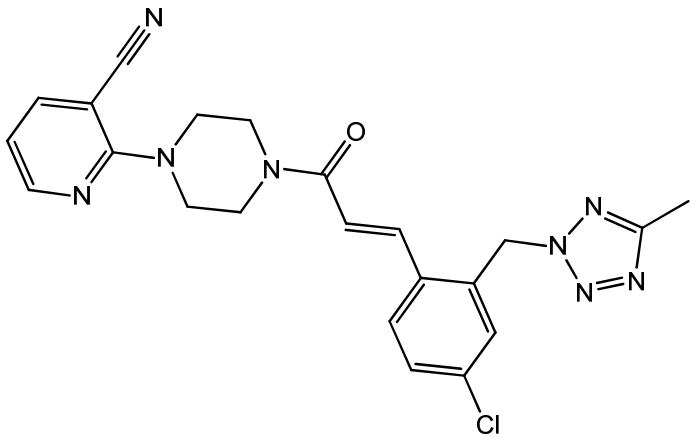
(E)-metil-3-(3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) acriloil) tiazolidina-2-carboxilato



LC-MS Rt = 1,09 min; [M+H]+ 408,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.28:

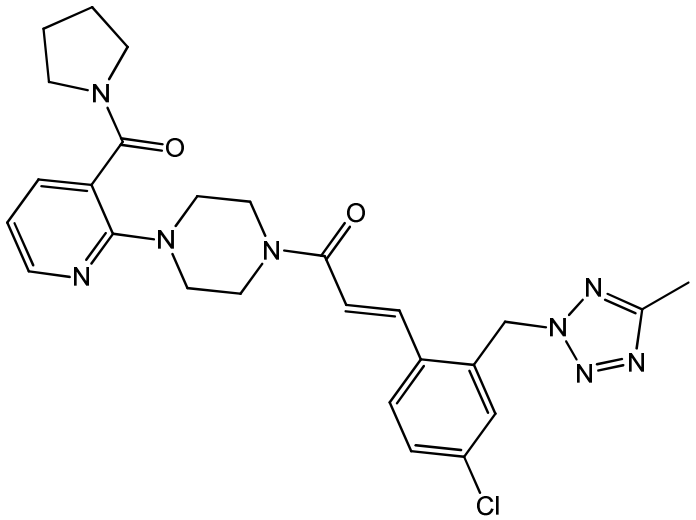
(E)-2-(4-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo



LC-MS Rt = 1,14 min; [M+H]+ 449,1; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 49.29:

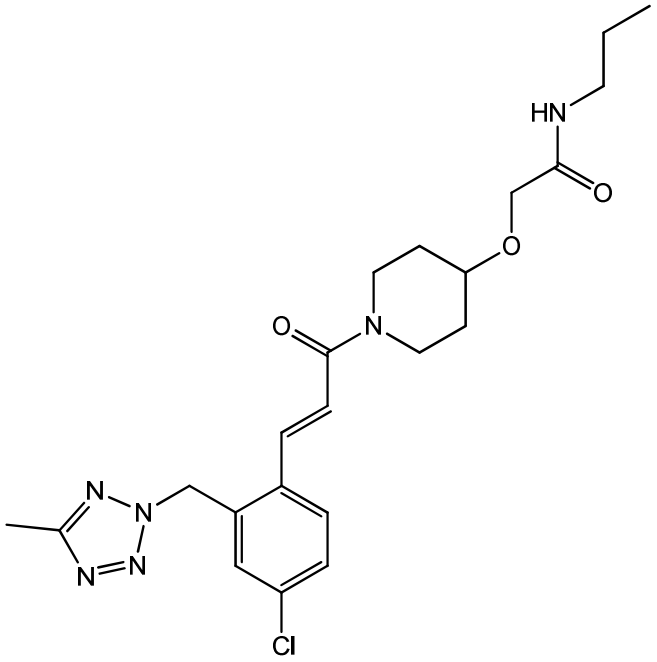
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(pirrolidine-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS Rt = 0,92 min; [M+H]+ 521,3; Método 2minLowpHv03

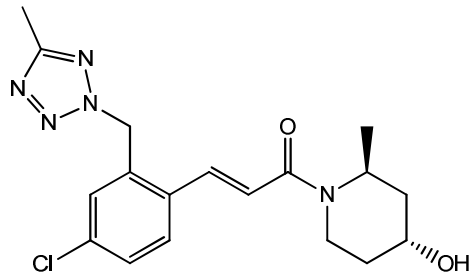
Ejemplo 49.30:

(E)-2-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)oxi)-N-propilacetamida



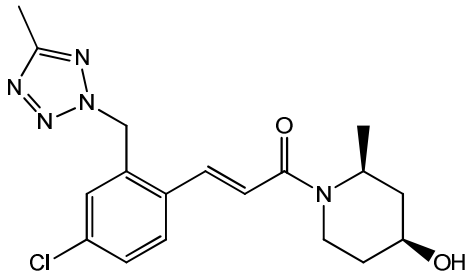
LC-MS Rt = 1,07 min; [M+H]+ 461,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 50a: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-((2S, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona y Ejemplo 50b: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-((2R, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona



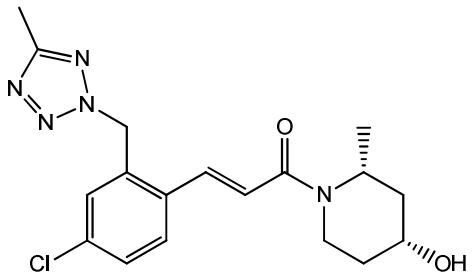
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

y



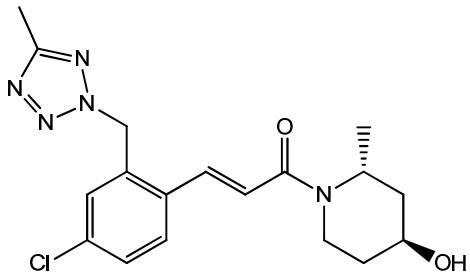
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2S,4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

o



(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2R,4R)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

y



(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2R,4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Paso 1: ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona , ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-uno

*El rac (*E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona se preparó análogamente al Ejemplo 49.21 desde (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2 metilpiperidin-4-ona. El racemato se separó por cromatografía quiral SFC (Chiralpak AD-H 250 x 10 mm 5 um, 40% de metanol en CO_2) para proporcionar los enantiómeros individuales:

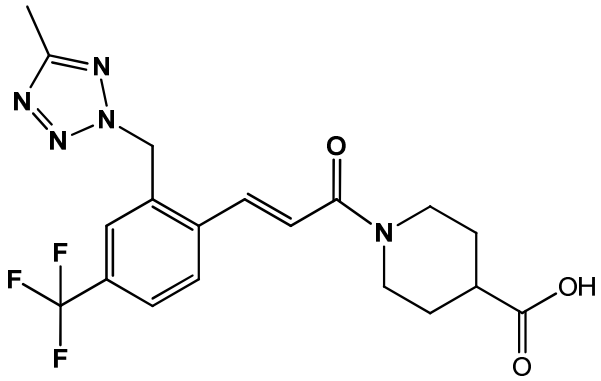
En primer pico eluido: ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona :

SFC Rt = 4,29 min; (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% de metanol en CO2)

LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 374,2; Método 2minLowpHv03

Segundo pico eluido: ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona :
SFC Rt = 5,62 min; (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% de metanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 374,1; Método 2minLowpHv03
Paso 2: la (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-((2S, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona y Ejemplo 50b: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-((2R, 4R o 4S)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il) prop-2-en-1-ona
El ((R o S), E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-2-metilpiperidin-4-ona (pico segundo eluido de la paso 1) (199 mg, 0,532 mmol) se colocó en un matraz con metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (40,3 mg, 1,065 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (40 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de diastereoisómeros se separó por cromatografía quiral SFC (CHIRALPAK ID 250 x 10 mm 5 um, 30% de isopropanol en CO2) para proporcionar los siguientes diastereómeros de los compuestos del título:
Pico 3:
SFC Rt = 11,66 minutos; (CHIRALPAK ID 250 x 10 mm 5um, 30% isopropanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,06 min; [M+H]+ 376,3; Método 2minLowpHv03
Pico 4:
SFC Rt = 16,47 minutos; (CHIRALPAK ID 250 x 10 mm 5um, 30% isopropanol en CO2)
LC-MS Rt = 1,07 min; [M+H]+ 376,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 51:
Ácido (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxílico



Paso 1: (E)-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato

Se añadió T3P® 50% en acetato de etilo (0,679 ml, 1,153 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (300 mg, 0,961 mmol), metil piperidina-4-carboxilato de etilo (138 mg, 0,961 mmol) y TEA (0,536 ml, 3,84 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h

La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (1 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x5 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío.

La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro;

LC MS Rt 1,27 min; [M-100 + H] + 438,3, Método 2minLowpHv03

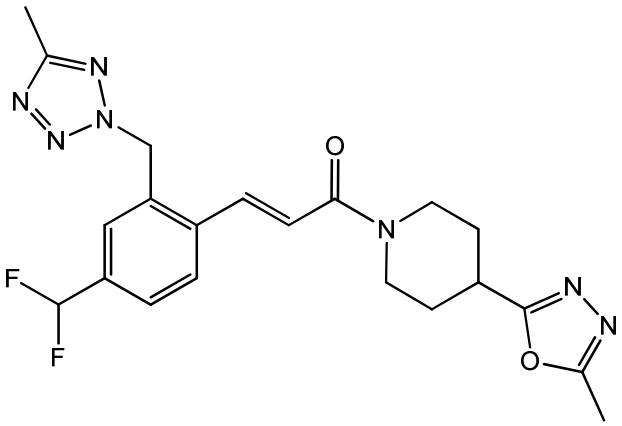
Paso 2: (E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxílico

Una solución de hidróxido de litio (61,3 mg, 2,56 mmol) en agua (2,00 ml) se añadió a una solución de (E)-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato (paso 1) (280 mg, 0,640 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a 2 ml y el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca;

LC MS Rt 1,12 min; $[M+H]^+$ 424,3, Método 2minLowpHv03

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,41 (1H d,), 7,26 (1H, d), 6,11 (2H, d), 4,28 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,18 (1H, m), 2,86 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,87 (2H, m), 1,46 (2H, m).

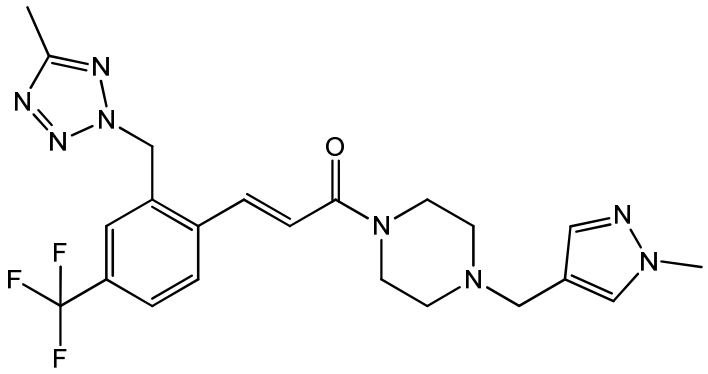
Ejemplo 52:
(E)-3-(4-(Difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



T3P® 50% en acetato de etilo (240 l, 0,408 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AH) (100 mg, 0,340 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (96 mg, 0,340 mmol) y TEA (189 l, 1,359 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml) La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar una goma clara. La goma se trituró con MTBE para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,05 min; [M+H]+ 444,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,01 (1H, m), 7,80 (1H, d), 7,68-7,57 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,09 (1H, t), 6,07 (2H, s), 4,35 (1H, m), 4,19 (1H, m), 3,28 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,05 (2H , m), 1,64 (2H, m).

Ejemplo 53:

(E)-1-(4-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E) terc-butil 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato

Se añadió T3P® 50% en acetato de etilo (2,94 ml, 5,00 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (1,3 g, 4,16 mmol), terc-butilo piperazina-1-carboxilato de metilo (0,775 g, 4,16 mmol) y TEA (2,321 ml, 16,65 mmol) en DCM (10 ml) y la resultante mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se puso a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (100 ml) La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC MS Rt 1,36 min; [M+H]+ 481,7, Método 2minLowpHv03

Paso 2: (E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se añadió TFA (20 ml) gota a gota a una solución de (E) terc-butil 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato (paso 1) (1,82 g, 3,79 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

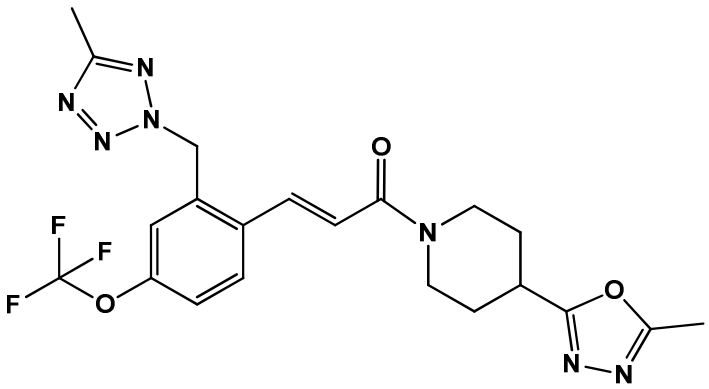
Se añadió tolueno (50 ml) y la reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC MS Rt 0,73 min; [M+H]+ 381,8, Método 2minLowpHv03

Paso 3: (E)-1-(4-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

El complejo de borano 2-picolina (34,6 mg, 0,324 mmol) se añadió a una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (33,4 mg, 0,303 mmol), (E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (paso 2) (100 mg, 0,202 mmol) y ácido acético (0,1 ml) en MeOH (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar una goma incolora. La goma se disolvió en éter (5 ml) y HCl 1 M en solución de éter (2 ml) se añadió. La suspensión resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título como una sal clorhidratoen forma de un sólido amarillo.
LC MS Rt 0,76 min; [M+H]+ 475,4 Método 2minLowpHv03
1H RMN (400 MHz, 403K, DMSO-d6) δ 7,95 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,59 (1H, s), 7,09 (1H d,), 6,04 (2H, s), 4,18 (2H, s), 4,12-3,77 (5H, m), 3,42-2,70 (6H, m), 2,43 (3H, s). (no se observó 1 protón intercambiable a esta temperatura)

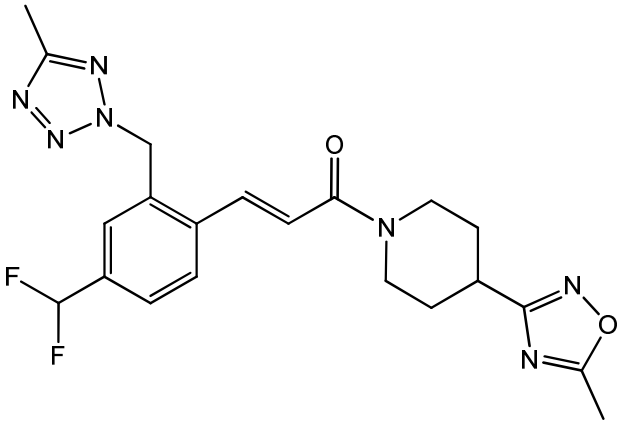
Ejemplo 54:
(E)-1-(4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona



Se añadió T3P® 50% en acetato de etilo (0,215 ml, 0,366 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometoxi) fenil) acrílico (Intermediario AC) (100 mg, 0,305 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (50,9 mg, 0,305 mmol) y TEA (0,170 ml, 1,219 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de

reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (1 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,20 min; [M+H]+ 478,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,48-7,41 (2H, m), 7,20 (1H, s), 6,07 (2H, s), 4,35 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,27 (2H, m), 2,99 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,04 (2H, m), 1,63 (2H, m)

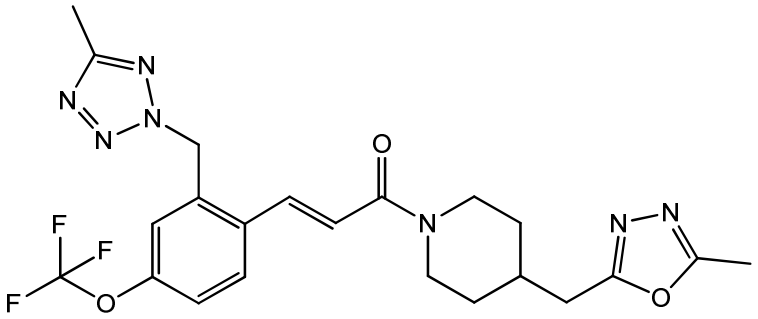
Ejemplo 55:
(E)-3-(4-(Difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



T3P® 50% en acetato de etilo (240 l, 0,408 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AH) (100 mg, 0,340 mmol), 5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol clorhidrato(69,2 mg, 0,340 mmol) y TEA (189 l, 1,359 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (55 ml) La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar una goma clara. La goma se trituró con

MTBE y el sólido resultante se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco blanco;
LC MS Rt 1,14 min; [M+H]+ 444,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,02 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,66-7,58 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,09 1H, t), 6,08 (2H , s), 4,41 (1H, m), 4,21 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,00 (2H, m), 1,60 (2H, m).

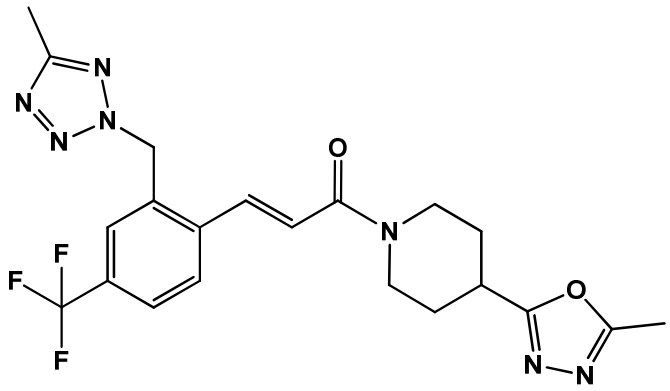
Ejemplo 56:
(E)-1-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona



Una solución de 1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario G) (75 mg , 0,319 mmol) en DMF desgasificado (2 ml) se añadió a una mezcla de 2-(2-bromo-5-(trifluorometoxi) bencil)-5-metil-2H-tetrazol (Intermediario AB paso 2) (129 mg, 0,383 mmol), diacetato de paladio (7,16 mg, 0,032 mmol) y tri (o-tolil) fosfina (9,70 mg, 0,032 mmol). La mezcla se agitó brevemente, se añadió TEA (0,133 ml, 0,956 mmol) y la mezcla se calentó a 100 ℃ durante 18 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se cristalizó en acetato de etilo\iso-hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,07 min; [M+H]+ 492,3, Método 2minLowpHv01
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (1H, d), 7,71 (1H, d) 7,47-7,42 (2H, m), 7,17 (1H, d), 6,05 (2H, s), 4,45 (1H , m), 4,19 (1H, m), 3,06 (1H, m), 2,79 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,03 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,16 (2H, m).

Ejemplo 57:

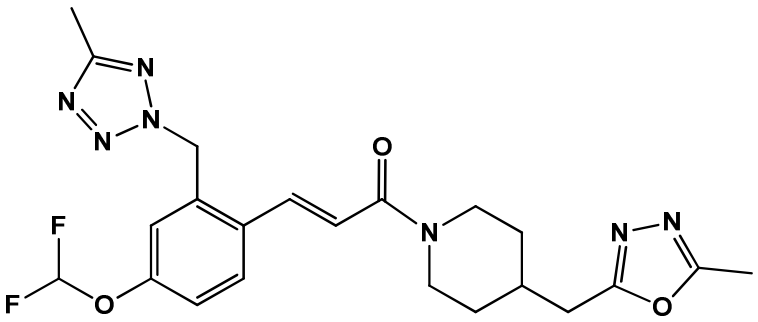
(E)-1-(4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



T3P® solución al 50% en acetato de etilo (0,765 ml, 1,299 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (338 mg, 1,082 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BG) (181 mg, 1,082 mmol) y TEA (0,604 ml, 4,33 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La porción orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las porciones orgánicas se combinaron lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano / 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío. La goma resultante se disolvió en TBME caliente y se sembró. El precipitado se envejeció durante 2 h, se recogió por filtración, se lavó con TBME y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS: Rt 1,13 min; [M+H]+ 462,3, Método 2minLowpHv01
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (1H, d), 7,86 (1H d,), 7,82 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,29 (1H, d), 6,12 (2H, s), 4,35 (1H, m), 4,18 (1H, m), 3,28 (2H, m), 2,99 (1H, t), 2,48 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,05 (2H, m), 1,64 (2H, m).

Ejemplo 58:

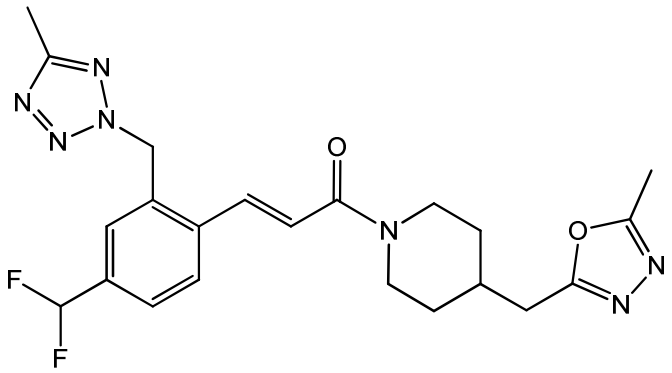
(E)-3-(4-(Difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AI) y 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD); LC MS: Rt 1,13 min; [M+H]+ 474,3, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 59:

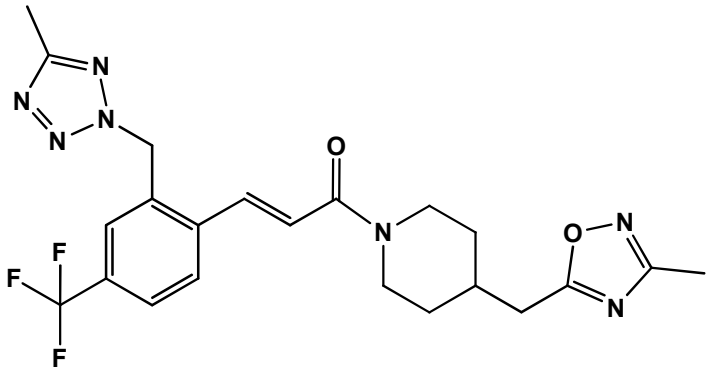
(E)-3-(4-(Difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de Ácido (E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AH) y 2-metil-5-(piperidin-4 ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD); LC MS: Rt 1,08 min; [M+H]+ 458,3, Método 2minLowpHv03

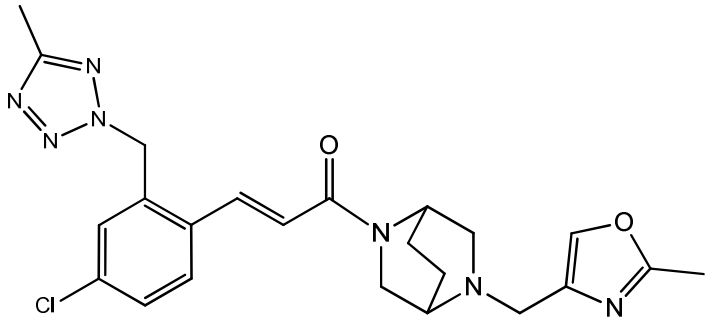
Ejemplo 60:

(E)-1-(4-((3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) (150 mg, 0,480 mmol) y 3-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario BH);
LC MS: Tr 1,27 min; [M+H]+ 476,2, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 61:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(5-((2-metiloxazol-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2,5-diazabiciclo [2.2.2] octano
Se añadió una suspensión de 2,5-diazabiciclo [2.2.2]octano-3,6-diona (100 mg, 0,714 mmol) en THF (20 ml) gota a gota to1M LiAlH4 en THF (3,57 mL, 3,57 mmol) a reflujo El mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Agua (0,2 ml) se añadió seguido por una solución de NaOH 1 M (1,2 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió sulfato de sodio y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro) y la almohadilla de filtro se lavó con THF (3x50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como una goma amarilla que se usó directamente sin purificación adicional.

Paso 2: (E)-1-(2,5-Diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona,

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 52 a partir de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2,5-diazabiciclo [2.2.2] octano (paso 1);

LC MS: Rt 0,68 min [M+H]+ 373.6, 375.6 Método 2minLowpHv01.

Paso 3: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(5-((2-metiloxazol-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona

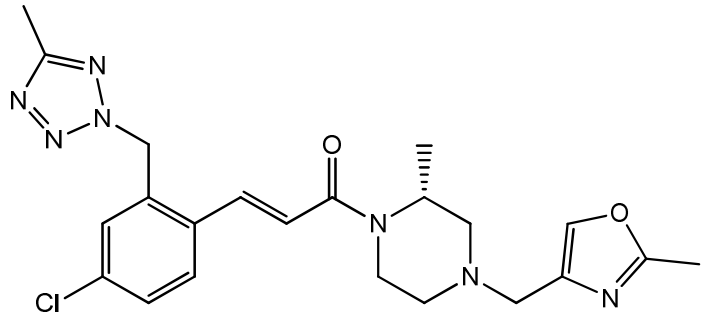
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 paso 3 a partir de

(E)-1-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (Paso 2) y 2-metiloxazol-4-carbaldehído;

LC MS: Rt 0,74 min; [M+H]+ 468,6, 470,6, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 62:

(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

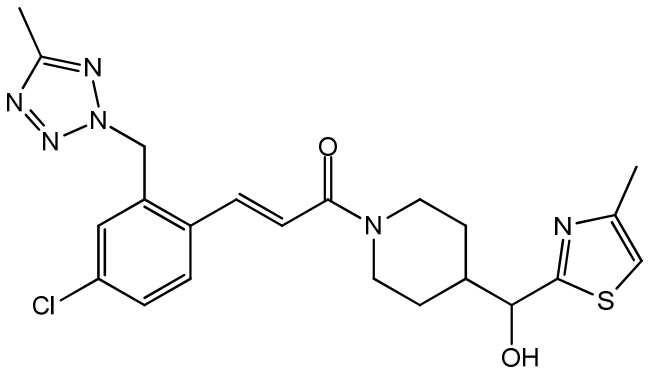


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 (pasos 1-3) a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) ácido acrílico (Intermediario A) y (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato;

LC MS: Rt 0,79 min [M+H]+ 456,5, 458,4, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 63:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroxi(4-metilthiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y piperidin-4-ilmetanol;

LC MS Rt 0,96 min [M+H]+ 376,6, 378,6, Método 2minLowpHv01

Paso 2: (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbaldehído

Una solución de trióxido de azufre piridina (1,46 g, 9,15 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió a una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (paso 1) (860 mg, 2,29 mmol) y DIPEA (1,60 ml, 9,15 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y HCl 1M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de metanol en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca;

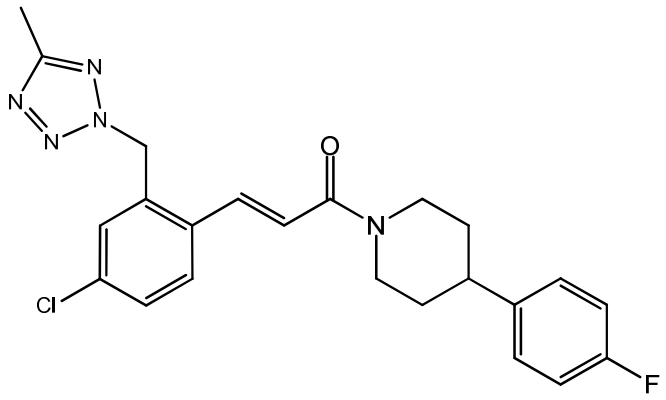
LC MS Rt 1,01 min [M+H]+ 374,5, 376,5, Método 2minLowpHv01

Paso 3: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroxi(4-metilthiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se añadió una solución 2,5 M en hexanos butil-litio (0,120 ml, 0,300 mmol) gota a gota a una solución de 2-bromo-4-metiltiazol (44,5 mg, 0,250 mmol) en THF (2 ml) a <-70 °C y la resultante mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió solución de cloruro de litio cloruro de lantano (0,6 M en THF, 0,417 mL, 0,250 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Una solución de: (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbaldehído (paso 2) (Se añadió 93 mg,

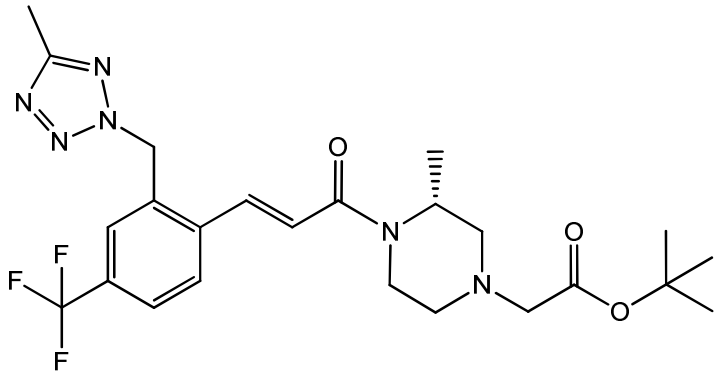
0,25 mmol) en THF (1 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a-70 ° C durante 30 min y después se dejó calentar a RT. La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro amónico (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,07 min [M+H]+ 473,6, 475,6, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 64:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y la 4-(4-fluorofenil) piperidina (disponible comercialmente);
LC MS: Rt 1,32 min [M+H]+ 440.2, 442.2 Método 2minLowpHv01

Ejemplo 65:
(R, E) terc-butil 2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetate



Paso 1: (R, E) terc-butil 3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) (2 g, 6,41 mmol) y (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato;

LC MS: Rt 1.39min; [M-100 + H] + 395,3, Método 2minLowpHv03

Paso 2: (R,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

TFA (10 ml) se añadió a una solución de (R, E) terc-butil 2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetato (paso 1) (2,7 g, 5,46 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió tolueno (100 ml) y la reacción se concentró al vacío. La goma resultante se agitó en éter dietílico se añadió (250 ml), agua (1 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato;

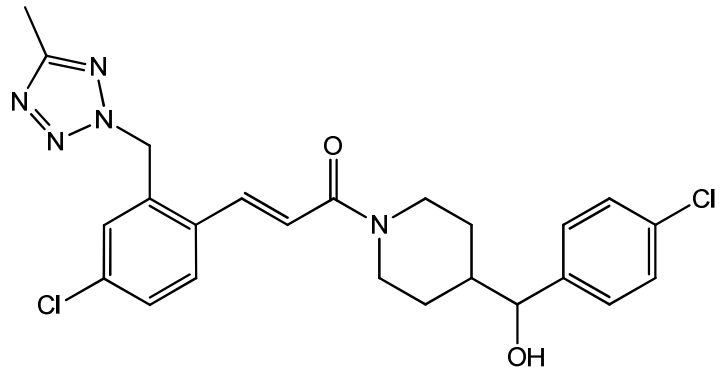
LC MS Rt 0,74 min; [M+H]+ 395,0, 397,5, Método 2minLowpHv03

Paso 3: (R, E) terc-butil 2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetato

Se añadió bromoacetato de terc-butilo (0,512 ml, 3,46 mmol) gota a gota a una mezcla de (R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona sal trifluoroacetato (paso 2) (1,6 g, 3,15 mmol) y carbonato de potasio (0,957 g, 6,92 mmol) en DMF (12 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las

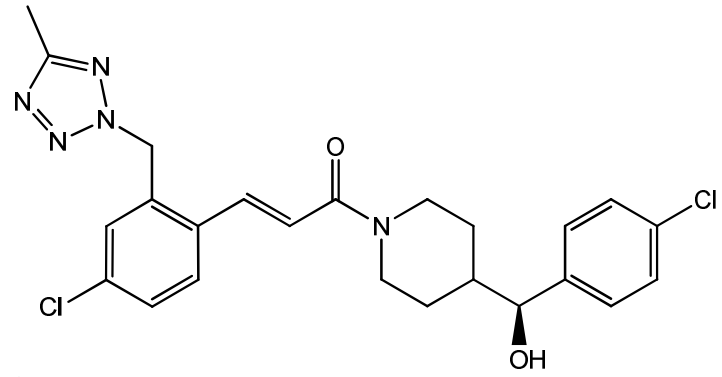
fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como una espuma amarilla;
LC MS Rt 1,09 min; [M + H] +; 509.6, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 66
***rac*-(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

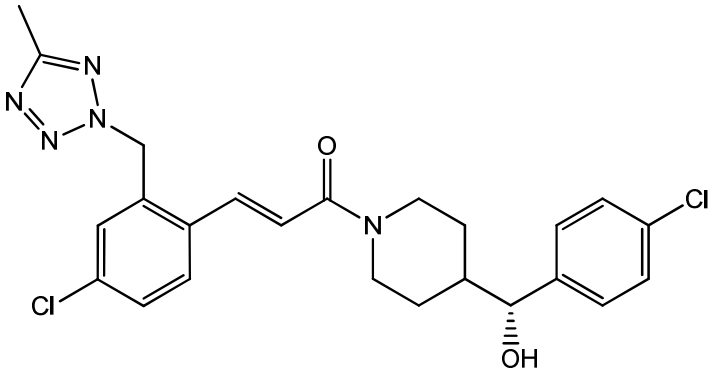


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y del (4-clorofenil) (piperidin-4-il) metanol (disponible comercialmente);
LC MS: Rt 1,25 min; [M + H] +; 486.2, 488.2, 490.2, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 66a: ((R o S), E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona y el Ejemplo 66b: ((R o S), E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Estereoisómero (S)



Estereoisómero (R)

El (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 66) racémico se separó por

Cromatografía quiral SFC (Método: CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% de metanol en CO2);

Ejemplo 66a: ((R o S), E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

<u>En primer pico eluido:</u>

SFC Rt = 4,96 min; (LUX A2, 250 x 10 mm, 5 um, 35 °C, 10 ml / min 50% de metanol en CO2)

LCMS Rt = 1,25 minutos; [M+H]+ 486,2, 488,2, 490,2; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 66b: ((R o S), E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

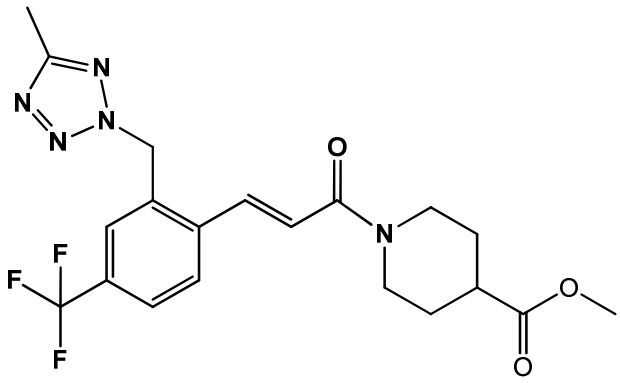
<u>Segundo pico eluido:</u>

SFC Rt = 7,74 min; (LUX A2, 250 x 10 mm, 5 um, 35 °C, 10 ml / min, 50% de metanol en CO2)

LCMS Rt = 1,24 minutos; [M+H]+ 486,3, 488,3, 490,3; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 67:

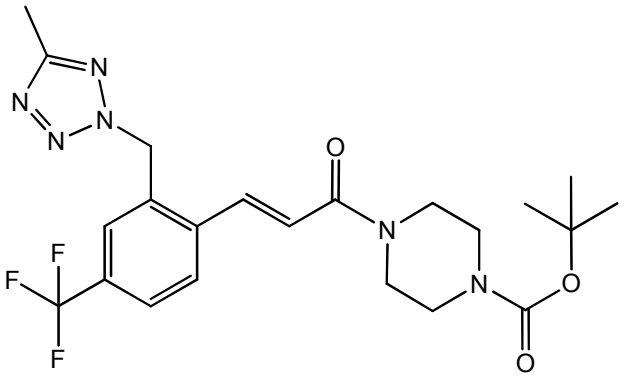
(E)-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y metil piperidina-4-carboxilato;
CLEM: Tr 1,27 min; [M+H]+ 438,3 Método 2minLowpHv03

Ejemplo 68:

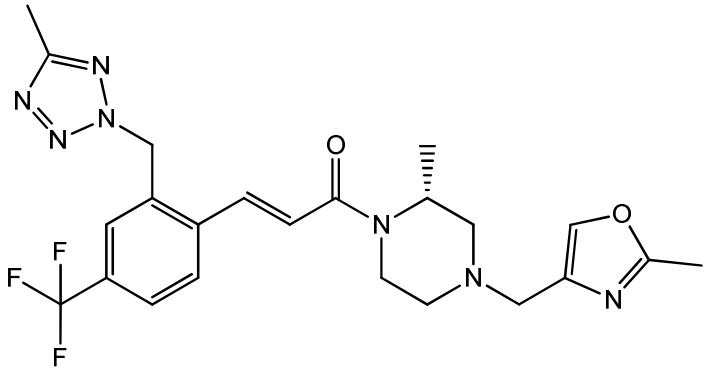
(E) terc-butil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y terc-butil-1-piperazina carboxilato de etilo;
LCMS: Rt 1,38 min; [M-100 + H] +; 381.3 Método 2minLowpHv03

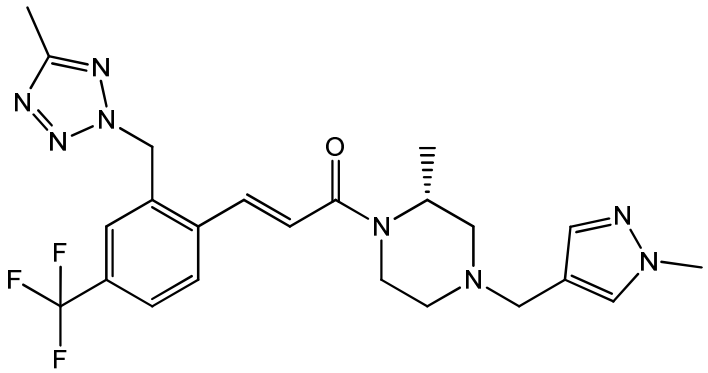
Ejemplo 69:

(R,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 sustituyendo terc-butilo piperazina-1-carboxilato (paso 1) con (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de metilo y mediante la sustitución de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (paso 3) con 2-metiloxazol-4-carbaldehído. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato;
LCMS: Rt 0,82 min; [M+H]+ 490,5, Método 2minLowpHv03

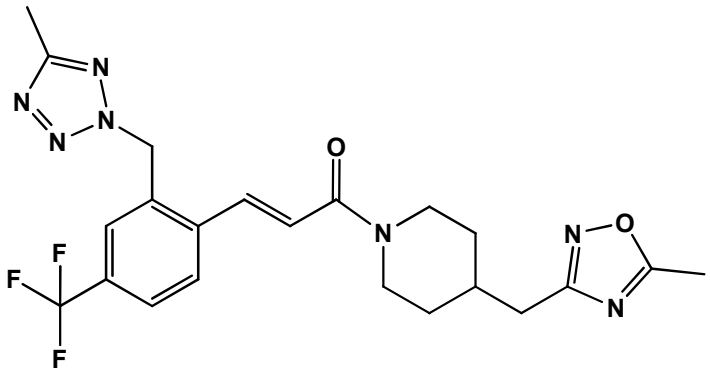
Ejemplo 70:
(R,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 sustituyendo terc-butilo piperazina-1-carboxilato de metilo (paso 1) con (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de metilo. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato;
LC MS Rt 0,76 min; [M+H]+ 489,3, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 71:

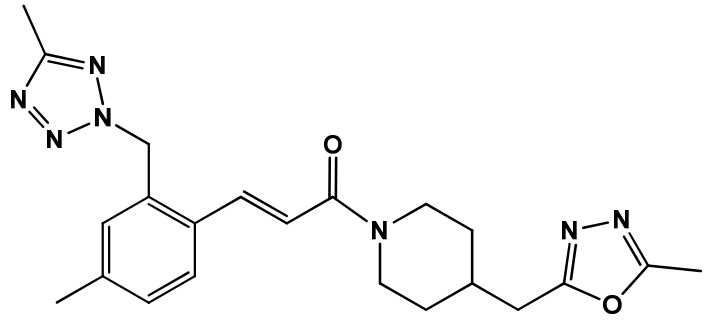
(E)-1-(4-((5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 5-metil-3-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol clorhidrato;
LC MS; Rt 1,26 min; [M+H]+ 476,4, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 72:

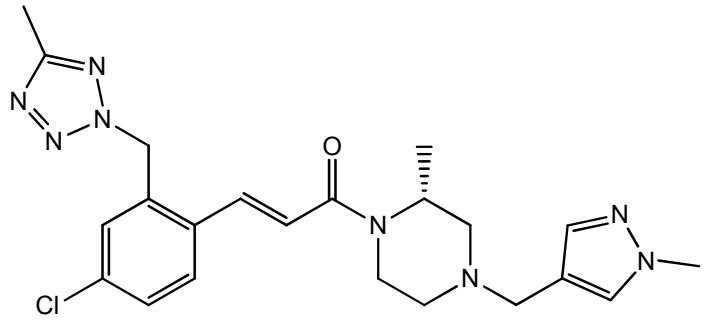
(E)-1-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 52 a partir de ácido (E)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario AJ) y 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD);
LC MS: Rt 1,13 min; [M+H]+ 422,3, Método 2minLowpHv03

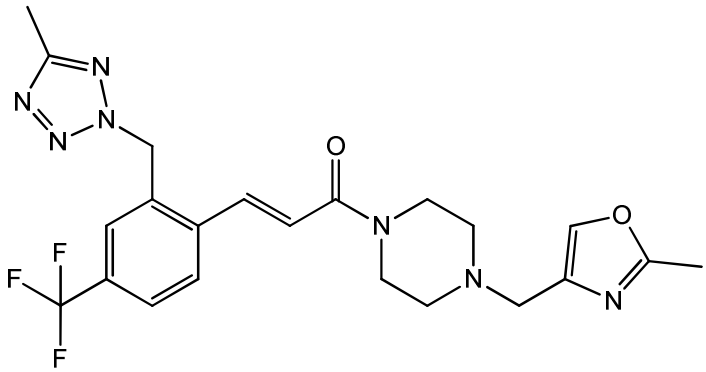
Ejemplo 73:

(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 (pasos 1-3) a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) ácido acrílico (Intermediario A) y (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de etilo y utilizando el carbaldehído apropiado en la paso 3. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato;
LC MS: Tr 0,71 min; [M+H]+ 455,3, 457,3, Método 2minLowpHv03

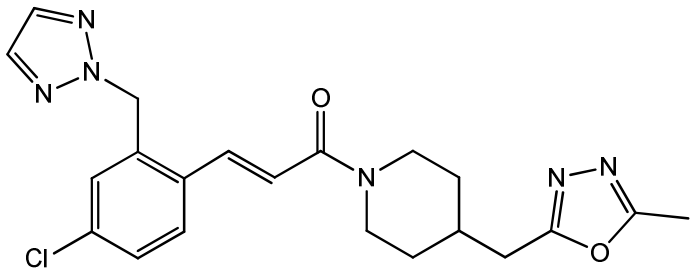
Ejemplo 74:
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 53 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y terc-butil-1-piperazina carboxilato y mediante el uso del carbaldehído apropiado en la paso 3. El compuesto se aisló como una sal de clorhidrato;
LC MS: Rt 0,84 min; MS m / z 476,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 75:

(E)-3-(2-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorobencil)-2H-1,2,3-triazol,

Se añadió 2H-1,2,3-triazol (0,486 g, 7,03 mmol) a una suspensión de carbonato de potasio (1,166 g, 8,44 mmol) y 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (2 g, 7,03 mmol) en DMF (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 75% acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,73 (2H, s), 7,55 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 6,87 (1H, m), 5,74 (2H, s).

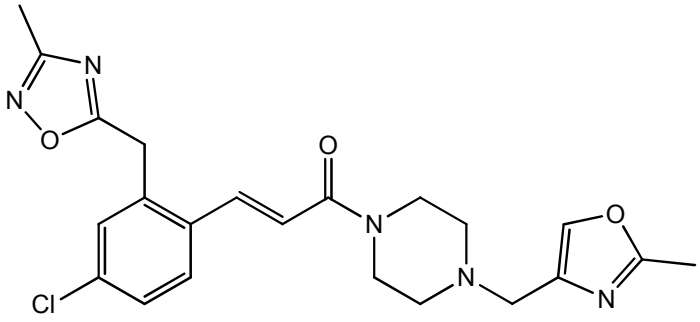
Paso 2: (E)-3-(2-((2H-1,2,3-Triazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Una solución de 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) (75 mg, 0,319 mmol) en DMF desgasificado (2 ml) se añadió a una mezcla de 2-(2-bromo-5-clorobencil)-2H-1,2,3-triazol (paso 1) (104 mg, 0,383 mmol), acetato de paladio (7,16 mg, 0,032 mmol) y tri (o-tolil) fosfina (9,70 mg, 0,032 mmol). La mezcla se agitó brevemente y TEA (0,133 ml, 0,956 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar una goma. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío y el residuo se cristalizó en éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC MS Rt 1,02 min; [M+H]+ 427,2, 429,2, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 76:

(E)-3-(4-Cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 5-(2-Bromo-5-clorobencil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

TEA (0,833 ml, 6,01 mmol) se añadió a una solución de 2-bromo-5-clorofenilacético ácido (500 mg, 2,004 mmol) y oxima de acetamida (163 mg, 2,205 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml,) y DMF (1 ml). Se añadió entonces T3P® (50% en EtOAc) (2,952 ml, 5,01 mmol) gota a gota durante 10 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h y después a reflujo durante 72 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la solución orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 20% acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo;

LCMS-Método: Rt 1,22 min [M+H]+ 289,4 Método 2minLowpHv01

Paso 2: (E)-3-(4-Cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 56 a partir de 1-(4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario IA) y 5-(2-bromo-5-clorobencil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (paso 1);

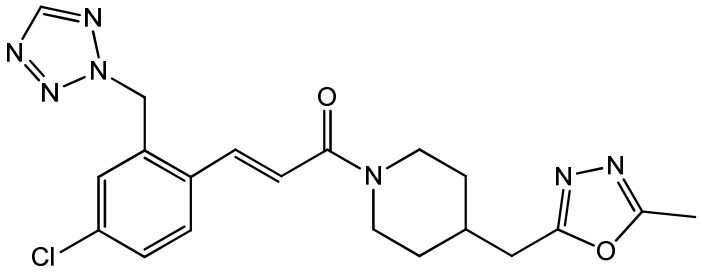
LC MS: Rt 0,73 min; [M+H]+ 442,4, 444,4, Método 2minLowpHv01

Ejemplos 77-80

Estos ejemplos se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 75 a partir de los compuestos de partida apropiados comercialmente disponibles en el paso 1. El producto resultante se acopló con el Intermediario G en el paso 2;

Ejemplo 77

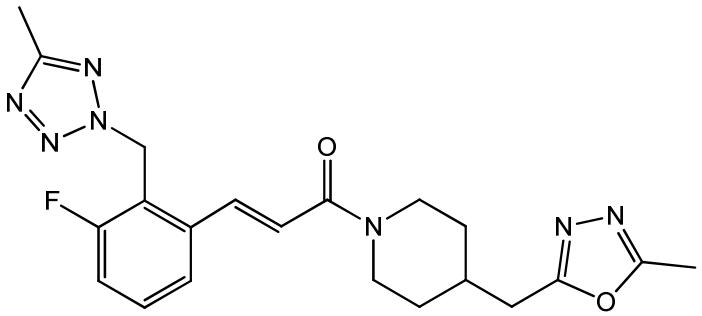
(E)-3-(2-((2H-Tetrazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC MS: Rt 0,99 min; [M+H]+ 428,2, 430,2, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 78:

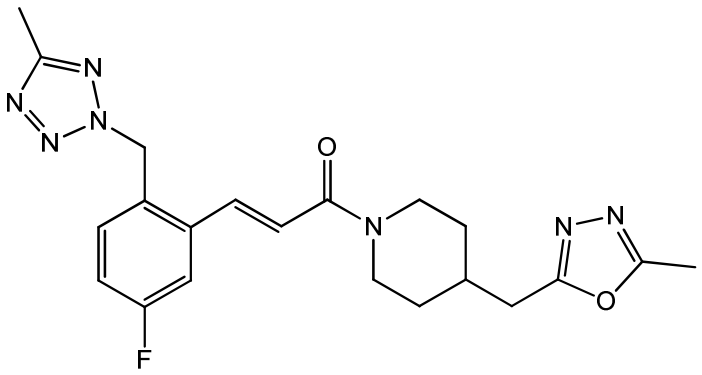
(E)-3-(3-Fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC MS: Tr 0,94 min; [M+H]+ 426,3, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 79:

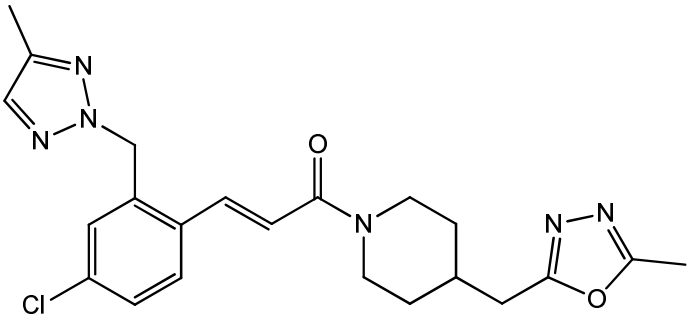
(E)-3-(5-Fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC MS: Rt 0,96 min; [M+H]+ 426,3, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 80:

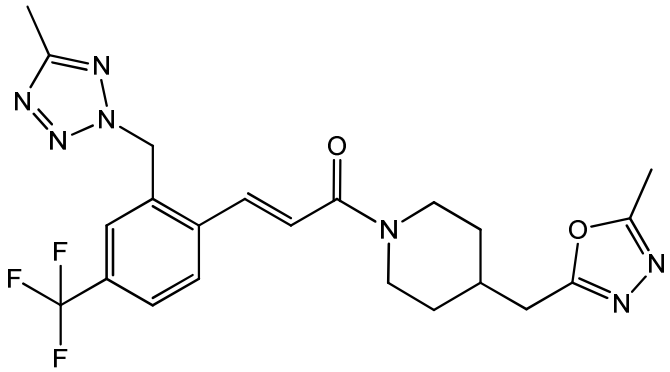
(E)-3-(4-Cloro-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC MS: Tr 1,07 min; [M+H]+ 441,2, 443,2, Método 2minLowpHv01

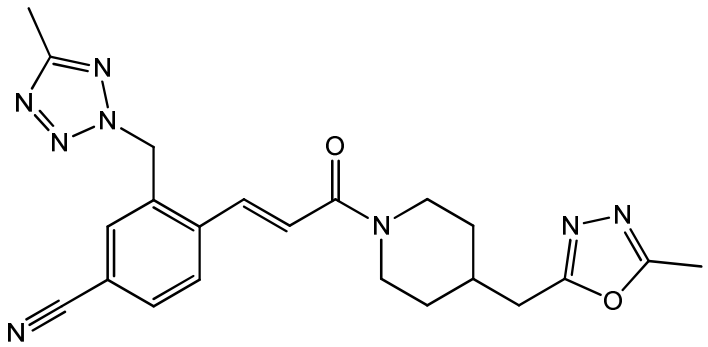
Ejemplo 81:

(E)-1-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Se añadió T3P® 50% en acetato de etilo (1.132 ml, 1,922 mmol) a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB)
(0,5 g, 1,601 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) y TEA (0,893 ml, 6,41 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron al vacío el residuo se cristalizó a partir de MTBE caliente, el precipitado se envejeció durante 3 h, se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de MTBE y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,21 min; [M+H]+ 476,4, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,25 (1H, d), 6,09 (2H, s), 4,43 (1H, m), 4,17 (1H, m), 3,07 (1H, m), 2,79 (2H, d), 2,67 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,02 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,15 (2H, m).

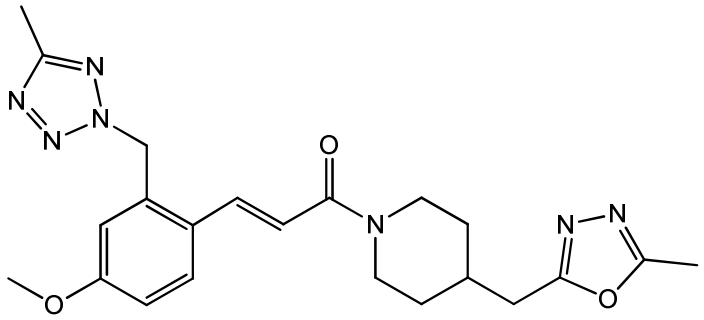
Ejemplo 82:
(E)-4-(3-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzonitrilo



Paso 1: 4-Bromo-3-(bromometil) benzonitrilo
NBS (1,482 g, 8,32 mmol), AIBN (0,057 g, 0,347 mmol) y 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (1,36 g, 6,94 mmol) se combinaron en acetato de t-butilo (20 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo;

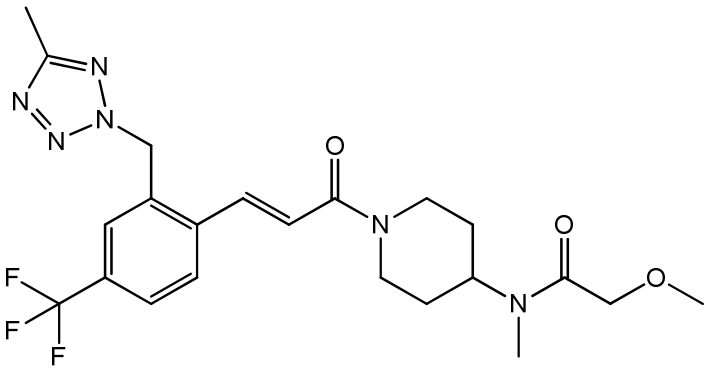
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,77) 1H, s), 7,74 (1H, d), 7,46 (1H, s), 4,60 (2H, s).
Paso 2: 4-Bromo-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzonitrilo,
5-metil-2H-tetrazol (0,872 g, 10,37 mmol) se añadió a una mezcla de 4-bromo-3-(bromometil) benzonitrilo (paso 1) (1,9 g, 6,91 mmol) y carbonato de potasio (1,910 g, 13,82) . La reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro;
LC MS Rt 0,96 min; [M+H]+ 278.1, 280.1 Método 2minLowpHv01
Paso 3: (E)-4-(3-(4-((5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzonitrilo
El acetato de paladio (6,68 mg, 0,030 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzonitrilo (paso 2) (99 mg, 0,357 mmol), 2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario G) (70 mg, 0,298 mmol), tri (o-tolil) fosfina (9,70 mg, 0,032 mmol). en TEA (0,124 ml, 0,893 mmol), DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 ℃ durante 18 h. La reacción se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla se filtró y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 10% de MeOH en acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca;
LC MS Rt 0,89 min; [M+H]+ 433,5, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 83:
(E)-3-(4-Metoxi-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 75 a partir de los compuestos de partida apropiados comercialmente disponibles en el paso 1. El producto resultante se acopló con el Intermediario G en el paso 2;
LC MS: Tr 0,94 min; [M+H]+ 438,4, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 84:
(E)-2-Metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida

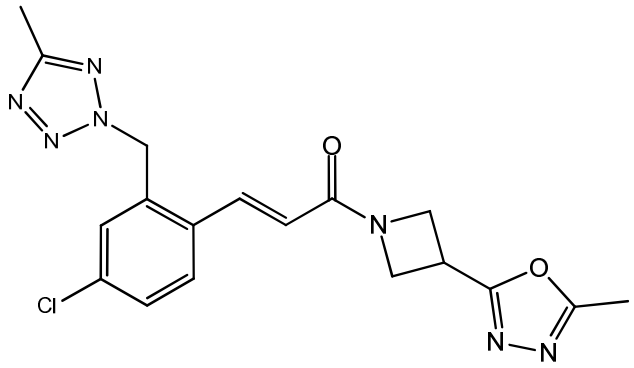


Paso 1: (E) terc-butil metil(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)carbamato
Al ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (1 g, 3,20 mmol) y el terc-butil metil (piperidin-4-il) carbamato (0,686 g, 3,20 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (2,232 mL, 16,01 mmol) seguido de T3P® (50% en DMF) (2,244 ml, 3,84 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto

bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,42 min; [M+H]+ 509,3, Método 2minLowpHv03
Paso 2: (E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
Al (E) terc-butil metil (1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato (1,6 g, 3,15 mmol) en DCM (12 ml) se añadió TFA (2,91 ml, 37,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. Al producto se añadió exceso de éter dietílico seguido de HCl (2 M en éter dietílico, 6,3 mmol) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato;
LC-MS: Rt = 0,80 min; [M+H]+ 408,9, Método 2minLowpHv03
Paso 3: (E)-2-Metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida

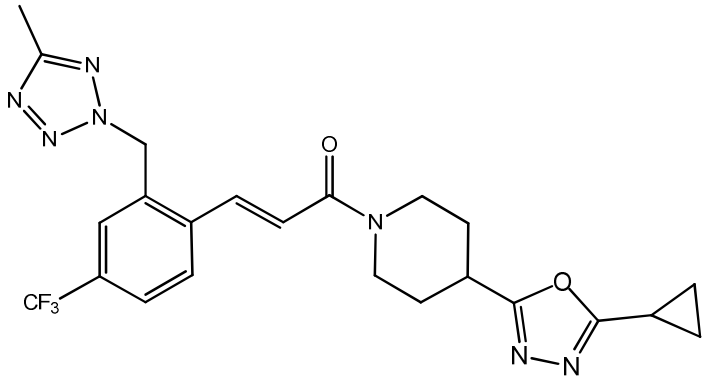
Para el ácido 2-metoxiacético (disponible comercialmente) en DCM (2 ml) se añadió (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) (100 mg, 0,245 mmol) y trietilamina (0,171 ml, 1,224 mmol). Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,171 ml, 0,294 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,13 min; [M+H]+ 481,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,83-7,70 (2H, mult), 7,28 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4.62-3,76 (5H, MULT), 3,29 (3H, s), 3,12 (1H, t), 2,77-2,64 (4H, mult), 2,42 (3H, s), 1,72-1,52 (4H, mult).

Ejemplo 85:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 84, paso 1 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2-(azetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BI);
LC-MS: Rt = 1,03 min; [M+H]+ 400,3, Método 2minLowpHv03.

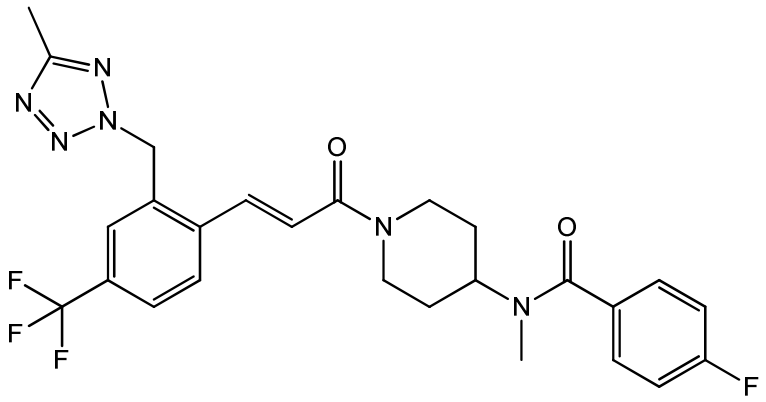
Ejemplo 86:
(E)-1-(4-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Para el ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) (191 mg, 0,611 mmol) y 2-ciclopropilo-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario IB) (118 mg, 0,611 mmol) en DCM (3 ml) se añadió trietilamina (0,426 ml, 3,05 mmol) seguido de T3P® (50% en DMF) (0,428 ml, 0,733 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto

bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 3,82 min; [M+H]+ 488,5, Método 8minLowpHv01
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,28 (1H, d), 6,12 (2H, s), 4,38-4,12 (2H, mult), 03.31 a 03.19 (2H, mult), 2,97 (1H, t), 2,41 (3H, s), 2,20 (1H, MULT), 2,07-2,00 (2H, mult) , 1,71-1,51 (2H, mult), 1,15-1,06 (2H, mult), 1,02-0,94 (2H, mult).

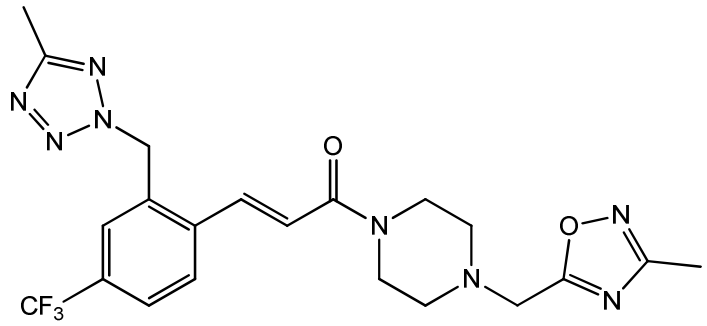
Ejemplo 87:
(R)-4-Fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)benzamide



Al ácido 4-fluorobenzoico (disponible comercialmente) en DCM se le añadió (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) (100 mg, 0,245 mmol) seguido de trietilamina (0,171 ml, 1,224 mmol). Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,171 ml, 0,294 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,30 min; [M+H]+ 531,3, Método 2minLowpHv03
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,84-7,71 (2H, mult), 7,48 (2H, mult), 7,28 (3H, MULT), 6,11 (2H, s), 4,71-4,12 (2H, mult), 3,17 (1H, ancho), 2,92-2,64 (5H, ancho mult), 2,41 (3H, s), 1,72 (4H, ancho).

Ejemplo 88:

(E)-1-(4-((3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E) terc-butil 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato T3P® 50% en EtOAc (2,94 ml, 5,00 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (1,3 g, 4,16 mmol), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (0,775 g, 4,16 mmol) y trietilamina (2,321 ml, 16,65 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

Paso 2: (E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

TFA (20 ml) se añadió a una solución de (E) terc-butilo 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato (1,82 g, 3,79 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Se añadió tolueno (50 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA;

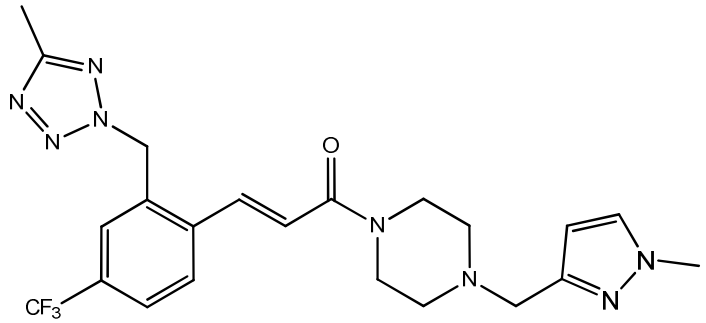
LC-MS: Rt 0,73 min; [M+H]+ 381,8, Método 2minLowpHv03

Paso 3: (E)-1-(4-((3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

A (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (350 mg, 0,708 mmol) y trietilamina se añadió 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (disponible comercialmente) (103 mg, 0,779 mmol) en DCM (5 ml) (0,395 ml,

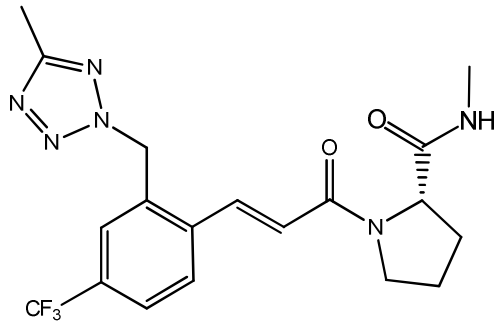
2,83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió más ácido 5-(clorometil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (103 mg, 0,779 mmol) y se continuó agitando durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La porción orgánica se secó sobre una columna de separación de fases y el disolvente se concentró a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 3,51 min; [M+H]+ 477,4, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 89:
(E)-1-(4-((1-Metil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



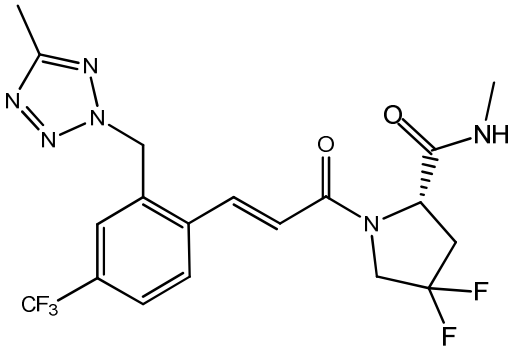
A (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 88, paso 2) (110 mg, 0,289 mmol) en metanol (2.621 ml) se añadió ácido acético (0,262 ml) y 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (disponible en el comercio) (47,8 mg, 0,434 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-picolina borano (49,0 mg, 0,463 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 2.16mins; [M+H]+ 475,4, Método 8minLowpHv01.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,07 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,75 (1H d,), 7,6 (1H, s), 7,24 (1H, s), 6.15 a 6.7 (3H, MULT), 3,79 (3H, s), 3,67-3,50 (4H, mult), 3,48-3,28 (4H, mult), 2,44-2,32 (7H, MULT).

Ejemplo 90:
(S,E)-N-Metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (disponible comercialmente); LC-MS: Rt = 1,12 min; [M+H]+ 423,3, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 91:
(S,E)-4,4-Difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidine-2-carboxamida



Paso 1: (S) terc-butil-4,4-difluoro 2-(metilcarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato
Al ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (disponible comercialmente) (442 mg, 1,759 mmol) y clorhidrato de metilamina (disponible comercialmente) (1,188 mg, 17,59 mmol) en DCM (3 ml) se añadió trietilamina (1,226 ml, 8,80 mmol) seguido de T3P® (50% en DMF) (2,054 ml, 3,52 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. EtOAc y se añadió agua a la mezcla de reacción y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación del cartucho. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente paso sin purificación adicional.
Paso 2: (S)-4,4-difluoro-N-metilpirrolidina-2-carboxamida

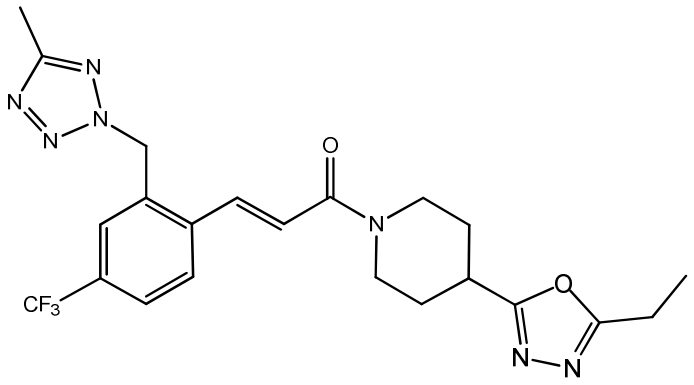
Para (S) terc-butilo se añadió 4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato de metilo (446 mg, 1,688 mmol) en DCM (5 ml) TFA (1,560 ml, 20,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: (S,E)-4,4-Difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidine-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-4,4-difluoro-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (paso 2);
LC-MS: Rt = 1,14 min; [M+H]+ 459,3, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 92:

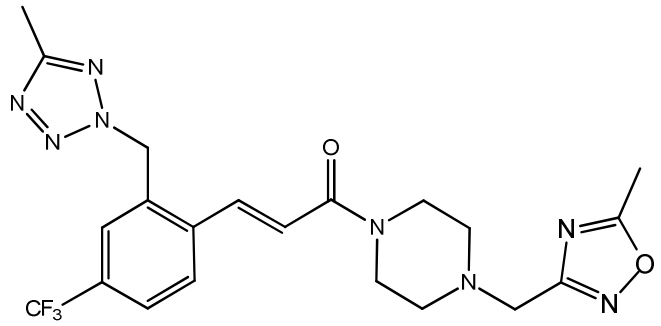
(E)-1-(4-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 2-etil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario IC);
LC-MS: Rt = 3,77 min; [M+H]+ 476,4, Método 8minLowpHv01.

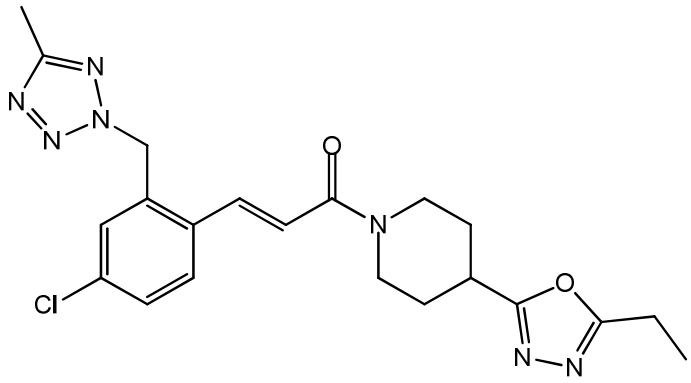
Ejemplo 93:

(E)-1-(4-((5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 5-metil-3-(piperazin-1-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,05 min; [M+H]+ 476,9, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 94:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-metil-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato
Se añadió T3P® (50% en DMF) (1,760 ml, 3,01 mmol) gota a gota a una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (700 mg, 2,51 mmol), metil piperidina-4-carboxilato (disponible comercialmente) (451 mg, 2,51 mmol) y trietilamina (1,400 ml, 10,05 mmol) en DCM (7 ml) y se la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto

mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,19 min; [M+H]+ 404,4, Método 2minLowpHv03.
Paso 2: ácido (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil) piperidin-4-carboxílico
Al (E)-metil-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato de etilo (829 mg, 2,053 mmol) en THF (8 ml) se añadió hidróxido de sodio 2M (3,08 mL, 6,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida dejando residuo acuoso. El residuo se diluyó con un volumen mínimo de EtOAc y la fase acuosa se acidificó a pH 1 usando HCl 1M (aq). El producto se extrajo utilizando DCM y se secó usando una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,06 min; [M+H]+ 390,4, Método 2minLowpHv03.
Paso 3: (E) terc-butil 2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbonil) hidracina carboxilato
Se añadió T3P® (50% en DMF) (1,321 ml, 2,262 mmol) gota a gota a una solución de ácido (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxílico (735 mg, 1,885 mmol), hidrazinacarboxilato de terc-butilo (disponible comercialmente) (249 mg, 1,885 mmol) y trietilamina (1,051 ml, 7,54 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se vertió en agua seguido de extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,14 min; [M+H]+ 504,5, Método 2minLowpHv03.
Paso 4: (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida
Para (E) terc-butil-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbonil) hidrazinacarboxilato (685 mg, 1,359 mmol) en DCM (12 ml) se añadió TFA (1,257 ml, 16,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA;

LC-MS: Rt = 0,89 min; [M+H]+ 405,5, Método 2minLowpHv03.

Paso 5: (E)-1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-N'-propionilpiperidin-4-carbohidrazida

Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,260 ml, 0,446 mmol) gota a gota a una solución de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (150 mg, 0,371 mmol), ácido propanoico (0,028 ml, 0,371 mmol) y trietilamina (0,259 ml, 1,857 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc formando una suspensión blanca. La solución se filtró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 0,98 min; [M+H]+ 460,5, Método 2minLowpHv03.

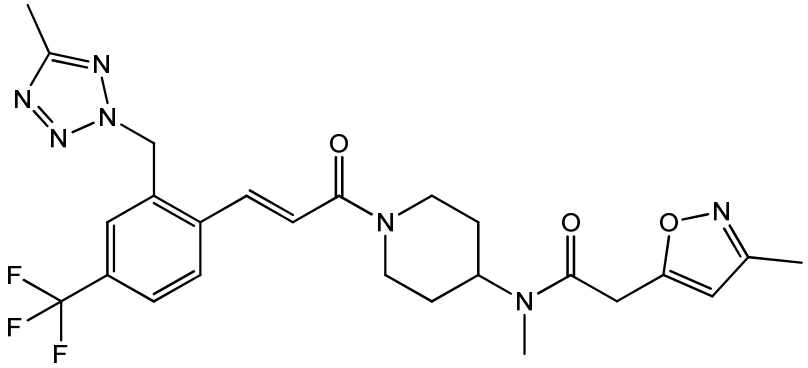
Paso 6: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Para (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil)-N'-propionil-4-piperidina (80 mg carbohidrazida , 0,174 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0,182 ml, 1,044 mmol), polímero de trifenilfosfina unida (3 mmol / g de carga) (124 mg, 0,261 mmol) y hexacloroetano (124 mg, 0,522 mmol) y la reacción mezcla se calentó a 45 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a vacío y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,15 min; [M+H]+ 442,4, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 95:

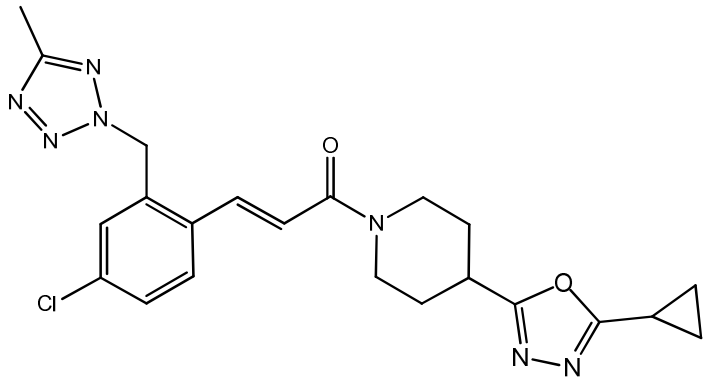
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-2-(3-metilisoxazol-5-il) acetamida



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-

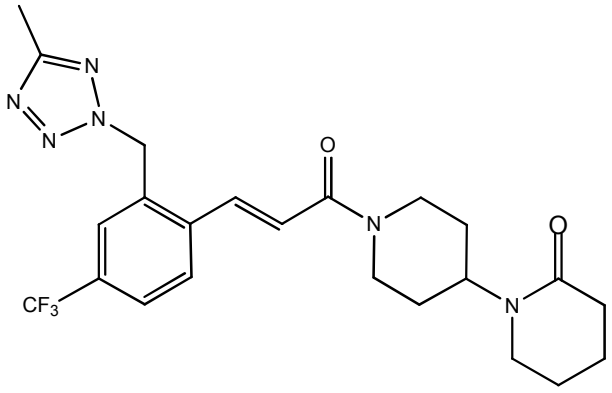
(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) y ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il) acético (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,20 min; [M+H]+ 532,4, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 96:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



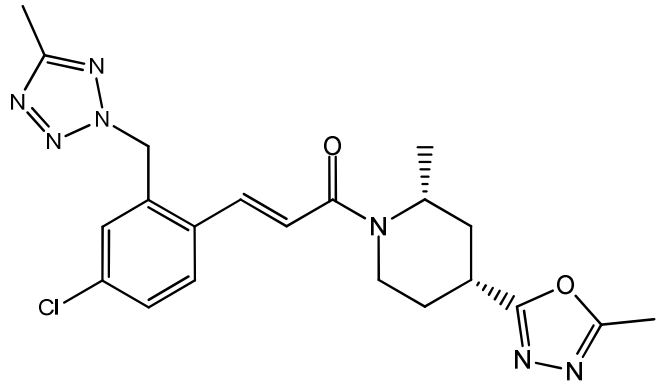
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 84 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2-ciclopropil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario IB);
LC-MS: Rt = 3,67 min; [M+H]+ 454,4, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 97:
(E)-1'-(3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)-[1,4'-bipiperidin]-2-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(2-2-il-5-metil-2H-tetrazol) metil)-4-(trifluorometil) fenil (() ácido acrílico y [1,4 '-bipiperidin]-2-ona (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 3,66 min; [M+H]+ 477,5, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 98:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-((2R,4R)-2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

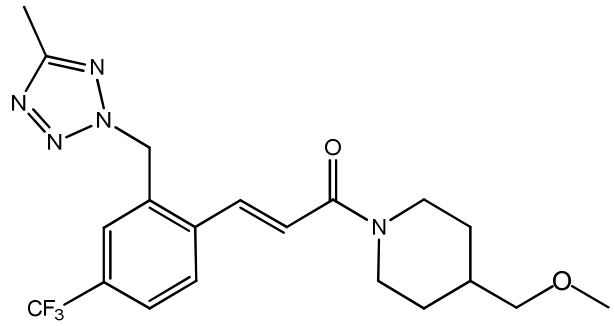


Una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 84 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 2-metil-5-(2-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario J).

La separación quiral en las siguientes condiciones proporcionó el compuesto del título:
DETALLES DEL MÉTODO:
Columna: Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 um @ 35degC
Fase móvil: 50% de isopropanol / 50% de CO_2
Flujo: 10 mL / min
Detección: UV @ 220 nm
Sistema: Berger Minigram SFC1

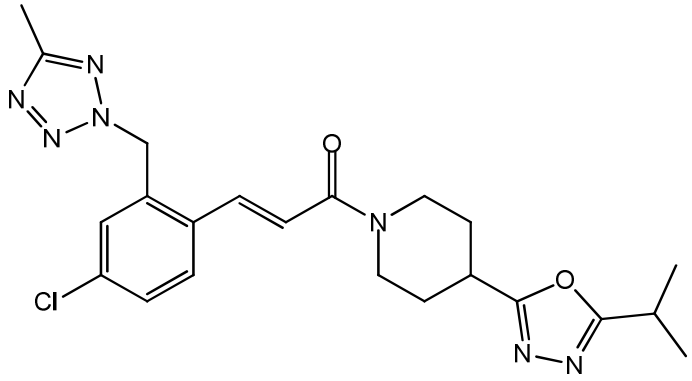
Segundo pico eluido: SFC tiempo de retención = 23,52 min
LC-MS: Rt = 3,48 min; [M+H]+ 442,3, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 99:
(E)-1-(4-(Metoximetil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico y 4-(metil metoxi) piperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 4,01 min; [M+H]+ 424,3, Método 8minLowpHv01.

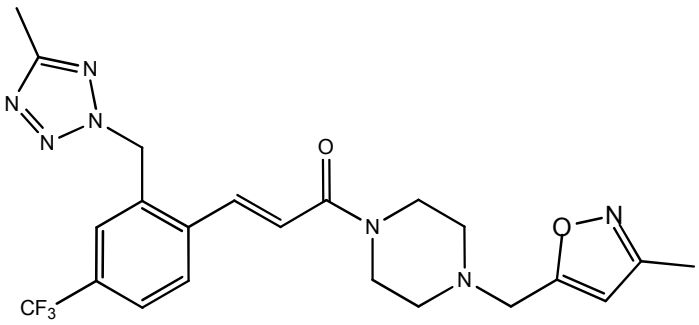
Ejemplo 100:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-N'-isobutyrilpiperidin-4-carbohidrazida
Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,260 ml, 0,446 mmol) gota a gota a una solución de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 94, paso 4) (150 mg, 0,371 mmol), ácido isobutírico (0,034 ml, 0,371 mmol) y trietilamina (0,259 ml, 1,857 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.
Paso 2: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

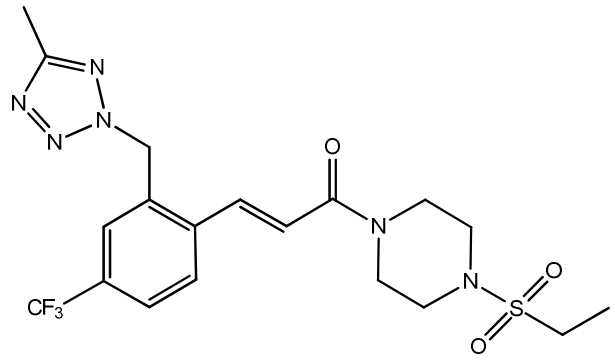
Para (E)-1-(3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) acriloil)-N'-piperidin-4 isobutirilo-carbohidrazida (176 mg , 0,371 mmol) en THF (6 ml) se añadió reactivo de Burgess (221 mg, 0,928 mmol) y se agitó a reflujo durante 3 h seguido por el reactivo adicional Burgess (221 mg, 0,928 mmol) y se agitó a reflujo durante otras 3 marido. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró bajo vacío. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título. Después, el producto bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,21 min; [M+H]+ 456,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 101:
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



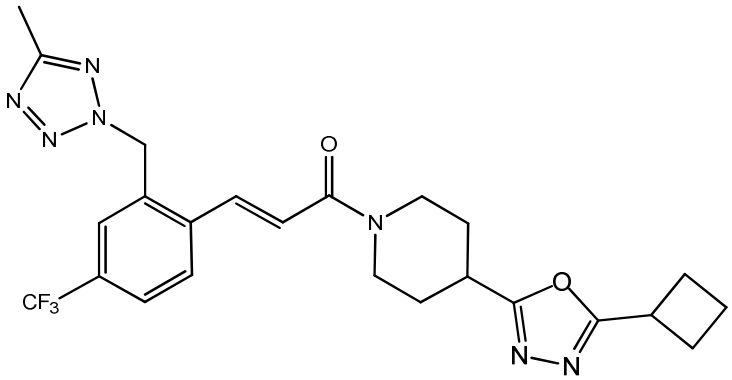
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 89 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 88, paso 2) y 3-metilisoxazol-5-carbaldehído (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,01 min; [M+H]+ 476,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 102:
(E)-1-(4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



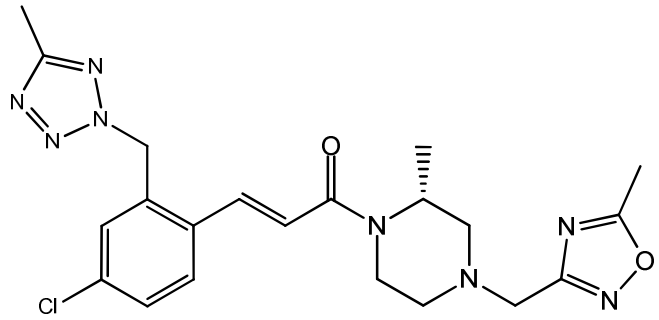
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 1-(etilsulfonil) piperazina;
LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 473,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 103:
(E)-1-(4-(5-Ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



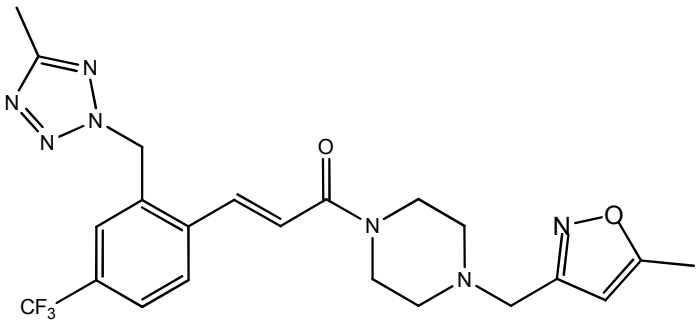
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 2-ciclobutil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario ID);
LC-MS: Rt = 4,03 min; [M+H]+ 502,4, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 104:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



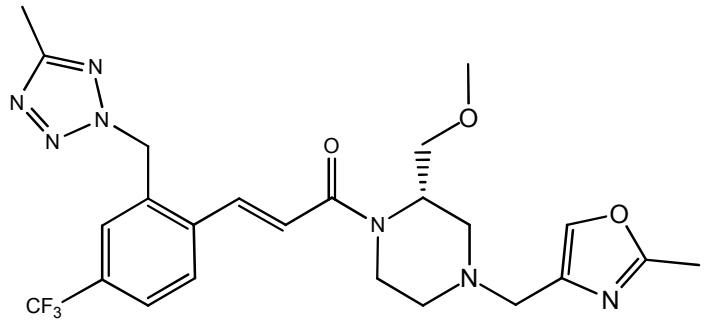
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y (R)-5-metil-3-((3-metil-piperazin-1-il) metil)-1,2,4-oxadiazol (Intermediario K);
LC-MS: Rt = 1,09 min; [M+H]+ 457,5, Método 2minLowpHv03

Ejemplo 105:
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



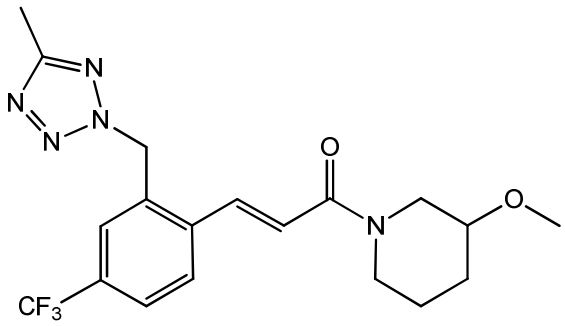
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 89 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 88, paso 2) y 5-metilisoxazol-3-carbaldehído (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 2,84 min; [M+H]+ 576,6, Método 8minLowpHv01

Ejemplo 106:
(S,E)-1-(2-(Metoximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



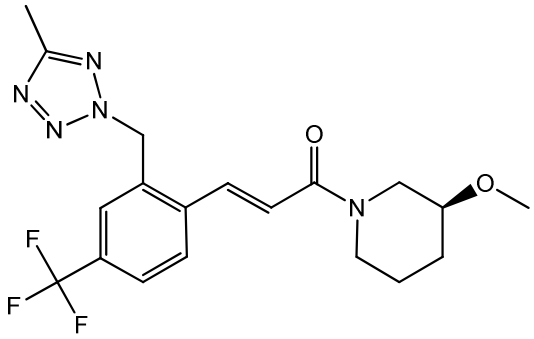
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-4-((3-(metoximetil) piperazin-1-il) metil)-2-metiloxazol (L Intermedio);
LC-MS: Rt = 2,58 min; [M+H]+ 521,3, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 107:
***rac*-(E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona**

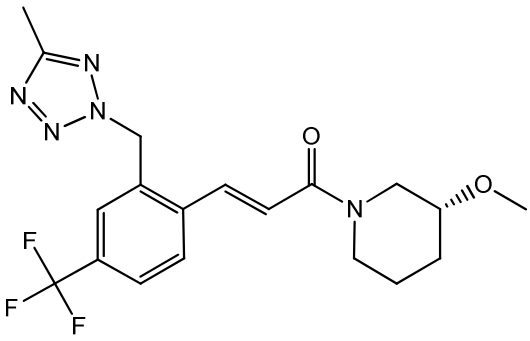


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 3-metoxipiperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,23 min; [M+H]+ 410,6, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 108a: ((R o S), E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona y el Ejemplo 108 ter: ((R o S), E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Estereoisómero (S)



Estereoisómero (R)

El rac-(E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 107) se purificó por separación quiral por SFC usando las siguientes condiciones:

DETALES DEL MÉTODO:
Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 um @ 35degC
Fase móvil: 25% metanol / 75% de CO_2
Flujo: 10 ml / min
Detección: UV @ 220 nm
Instrumento: Berger Minigram SFC2

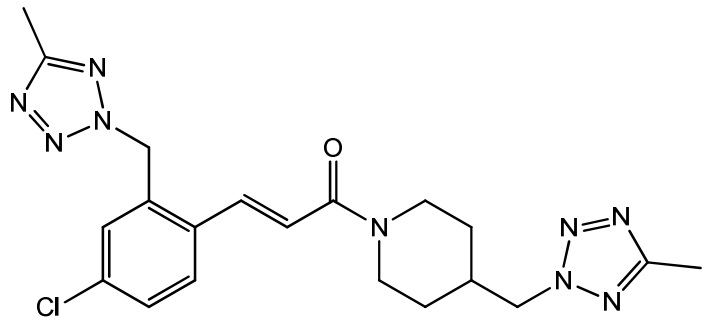
Ejemplo 108 ter: ((R o S), E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

<u>En primer pico eluido:</u>
SFC tiempo de retención 2,87 min
LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 409,8, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 108a: ((R o S), E)-1-(3-Metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

<u>Segundo pico eluido:</u>
SFC tiempo de retención = 3,68 min
LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 409,8, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 109:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,



Paso 1: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,503 ml, 0,861 mmol) gota a gota a una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (200 mg, 0,718 mmol), piperidin-4-ilmetanol (disponible comercialmente) (83 mg, 0,718 mmol) y trietilamina (0,400 ml, 2,87 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre una mezcla saturado de salmuera y bicarbonato sódico (1: 1, 50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 0,94 min; [M+H]+ 376,4, Método 2minLowpHv03.

Paso 2: (E)-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) metil metanosulfonato

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona Se enfrió (1 g, 2,66 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ℃. Se añadió trietilamina (0,445 ml, 3,19 mmol) se añadió seguido por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,249 ml, 3,19 mmol). La reacción se agitó a 0 ℃ durante 3 h. Solución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y los extractos orgánicos se secaron sobre una fase de separación de la columna. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólicas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,17 min; [M+H]+ 454,2, Método 2minLowpHv03.

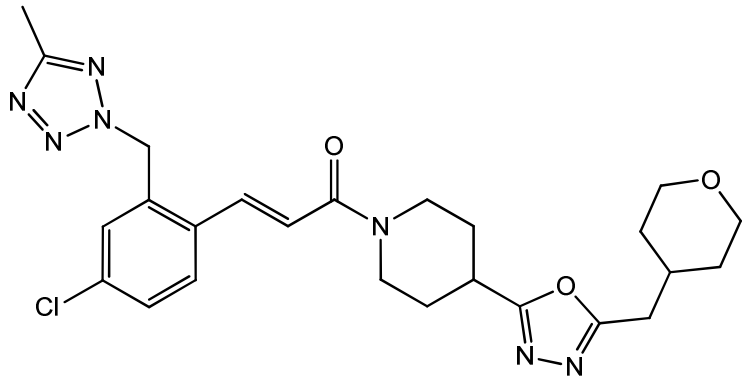
Paso 3: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Para 5-metil-2H-tetrazol (disponible comercialmente) (148 mg, 1,762 mmol) en DMF (4 ml) se añadió carbonato de cesio (574 mg, 1,762 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 5 minutos. (E)-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) metanosulfonato de metilo (400 mg, 0,881 mmol) en DMF (2 ml) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. La porción acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos se combinaron. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,19 min; [M+H]+ 442,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 110:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

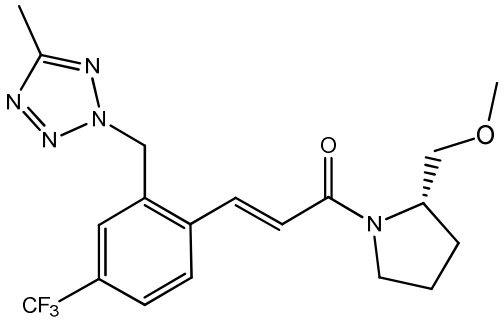


El compuesto del título se preparó por un método similar al Ejemplo 100 (pasos 1 y 2) a partir de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 94, paso 4) y ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acético (disponible comercialmente);

LC-MS: Rt = 1,15 min; [M+H]+ 512,6, Método 2minLowpHv03.

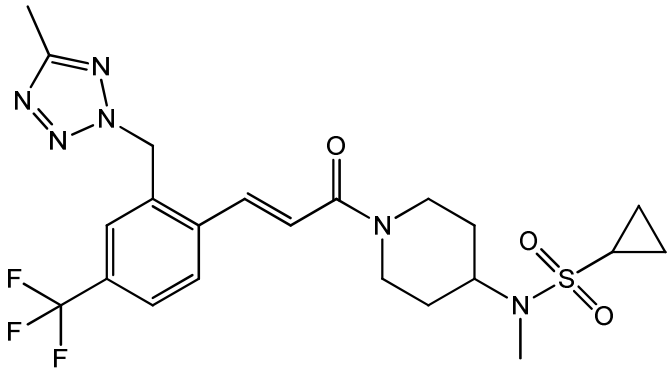
Ejemplo 111:

(S,E)-1-(2-(Metoximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-2-(metoximetil) pirrolidina (disponible comercialmente); LC-MS: Rt = 1,29 min; [M+H]+ 410,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 112:
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) ciclopropanosulfonamida

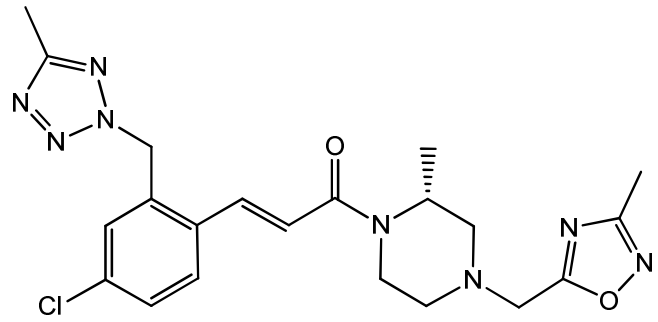


A la (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil)-1-(4-(metilamino) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) (131 mg, 0,294 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trietilamina (0,123 ml, 0,883 mmol) seguido de cloruro de ciclopropanosulfonil (disponible comercialmente) (0,060 ml , 0,589 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre una columna de separación de fases y el disolvente se separó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 513,6, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 114:

(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (R, E) terc-butil 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

T3P® (50% en DMF) (12,57 ml, 21,53 mmol) se añadió a una solución de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (5 g, 17,94 mmol), (R) terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de etilo (5,64 g, 17,94 mmol) y trietilamina (10,00 ml, 71,8 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-75% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1.36min; [M-100 + H] + 361,4, Método 2minLowpHv03.

Paso 2: (R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

TFA (40 ml) se añadió cuidadosamente a una solución de (R, E) terc-butilo 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (7,2 g, 15,62 mmol) en DCM (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró a presión reducida. La goma resultante se agitó vigorosamente en éter dietílico y se formó un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó en el horno de vacío durante 18 h para proporcionar el compuesto del título;

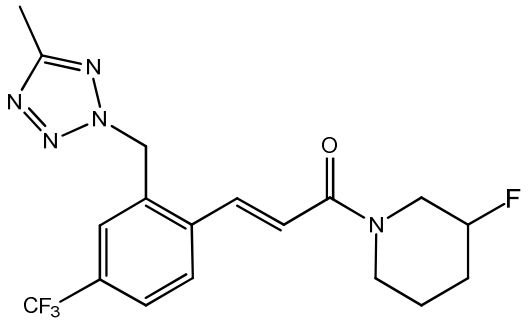
LC-MS: Rt 0,70 min; [M+H]+ 361,3, Método 2minLowpHv03.

Paso 3: (R, E) terc-butil 2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetato

Se añadió bromoacetato de terc-butilo (0,685 ml, 4,63 mmol) gota a gota a una mezcla de (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (2 g, 4,21 mmol) y carbonato de potasio (1,281 g, 9,27 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt 1,05 min; [M+H]+ 475,5, Método 2minLowpHv03
Paso 4: ácido (R,E)-2-(4-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acético
TFA (25 ml) se añadió a una solución de (R, E) terc-butilo 2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetato (1,4 g, 2,95 mmol) en DCM (25 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título;
LC-MS: Rt 0,85 min; [M+H]+ 419,4, Método 2minLowpHv03.
Paso 5: (Z)-N'-(2-((R)-4-((E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetoxi)acetimidamida
Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,418 ml, 0,716 mmol) gota a gota a una solución de (R,E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetic ácido (250 mg, 0,597 mmol), N-hidroxiacetimidamida (disponible comercialmente) (44,2 mg, 0,597 mmol) y trietilamina (0,333 ml, 2,387 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,84 min; [M+H]+ 475,6, Método 2minLowpHv03.
Paso 6: (R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
A (Z)-N'-(2-((R)-4-((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-il)acetoxi)acetimidamide (140 mg, 0,295 mmol) en tolueno (5 ml) se

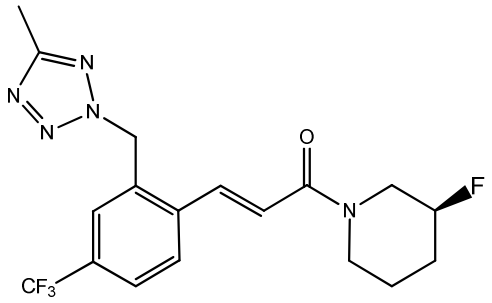
añadió una espátula de tamices moleculares y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a vacío y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,14 min; [M+H]+ 457,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 115:
***rac*-(E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona**

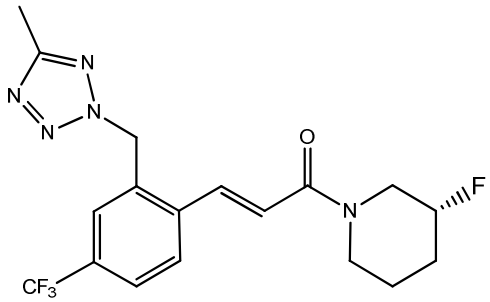


Una mezcla racémica del compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-) ácido acrílico (Intermediario AB) y 3-fluoropiperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,26 min; [M+H]+ 398,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 115a: ((R o S), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona y el Ejemplo 115b: ((R o S), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Estereoisómero (S)



Estereoisómero (R)

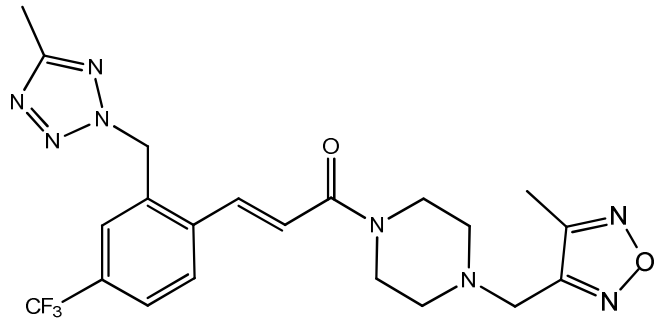
La (E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 115) racémica (219 mg, 0,551 mmol) se purificó por SFC en las siguientes condiciones:

DETALLES DEL MÉTODO:
Columna: Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 um @ 35degC
Fase móvil: 50% de isopropanol / 50% de CO_2
Flujo: 10 mL / min
Detección: UV @ 220 nm
Sistema: Berger Minigram SFC1

Ejemplo 115a: ((R o S), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
Segundo pico eluido:
SFC tiempo de retención = 3,16 min
LC-MS: Rt = 1,26 min; [M+H]+ 398,5, Método 2minLowpHv03.

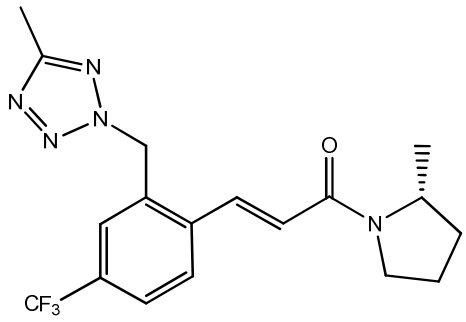
Ejemplo 115b: ((R o S), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
En primer pico eluido:
SFC tiempo de retención = 3,04 min
Pico 1 = 103 mg (3,04 minutos)
LC-MS: Rt = 1,26 min; [M+H]+ 398,6, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 116:
(E)-1-(4-((4-Metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



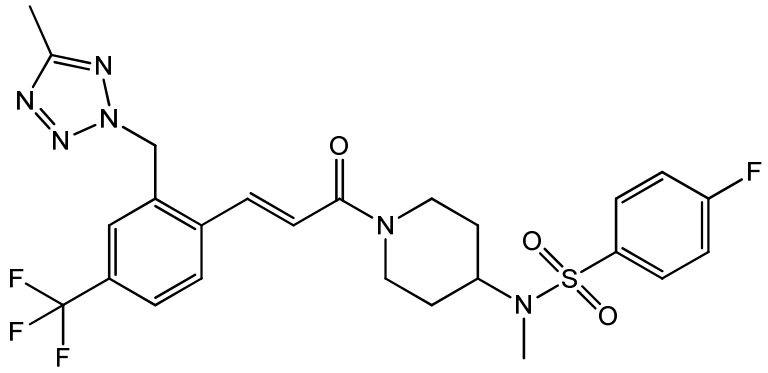
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)-1,2,5-oxadiazol (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 3,79 min; [M+H]+ 477,3, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 117:
(R,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



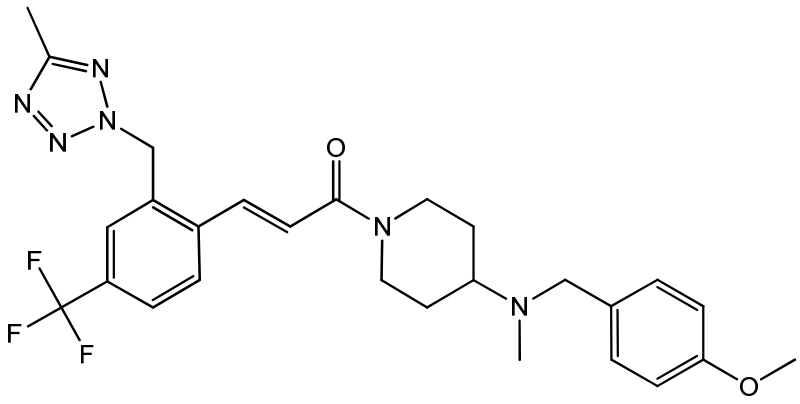
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (R)-2-metilpirrolidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,29 min [M+H]+ 379,8, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 118:
(E)-4-Fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)bencenosulfonamida



A (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) (131 mg, 0,294 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trietilamina (0,123 ml, 0,883 mmol) seguido de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (disponible comercialmente) (115 mg, 0,589 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con agua y la porción orgánica se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,38 min; [M+H]+ 567,3, Método 2minLowpHv03.

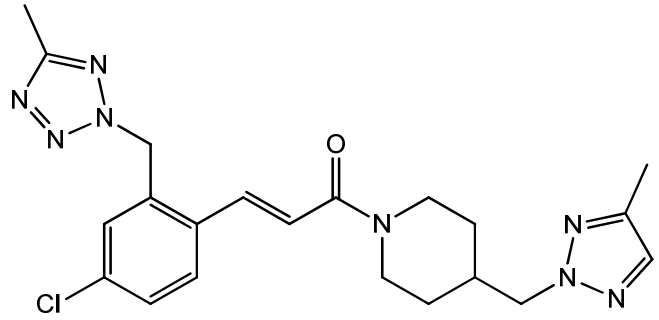
Ejemplo 119:
(E)-1-(4-((4-Metoxibenzil)(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 89 a partir de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-

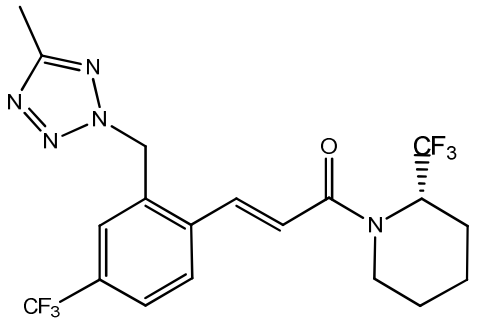
(metilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 84, paso 2) y 4-metoxibenzaldehído (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 0,91 min; [M+H]+ 529,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 120:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



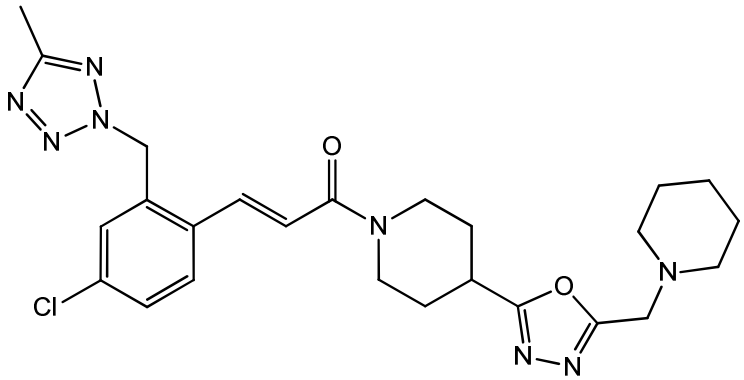
Al 4-metil-1H-1,2,3-triazol (disponible comercialmente) (128 mg, 1,536 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (66,5 mg, 1,664 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. (E)-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) metanosulfonato de metilo (Ejemplo 109, paso 2) (se añadió 581 mg, 1,280 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en EtOAc y se lavó con exceso de agua, salmuera y se secó sobre un separador de fases. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido por 10% de metanol en EtOAc proporcionó el compuesto del título;
LCMS: rt = 1.23mins; [M+H]+ 441,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 121:
(S,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



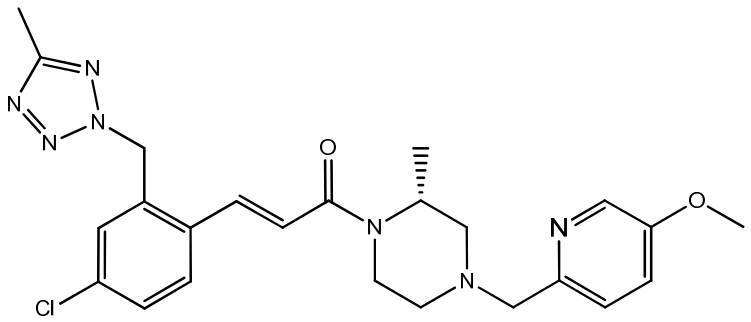
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y (S)-2-(trifluorometil) piperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,45 min; [M+H]+ 448,2, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 122:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al Ejemplo 100 (pasos 1 y 2) a partir de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 94, paso 4) y ácido 2-(piperidin-1-il) acético (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 0,78 min; [M+H]+ 511,4, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 123:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (R, E) terc-butil 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

Para (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (1,29 g, 4,63 mmol) en NMP (15 ml) se añadió HATU (2,112 g, 5,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. (R) terc-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato de metilo (0,927 g, 4,63 mmol) se añadió seguido de DIPEA (1,617 ml, 9,26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se lavó con agua, solucion saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 1,23 min; [M+H]+ 461,3, Método 2minLowpH.

Paso 2: (R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Para (R, E) terc-butilo 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)-3-metilpiperazine-1-carboxilate (2,1 g, 4,56 mmol) en DCM (22 ml) se añadió TFA (4,21 ml, 54,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 2,40 min; [M+H]+ = 361,6, Método 10minLowpH.

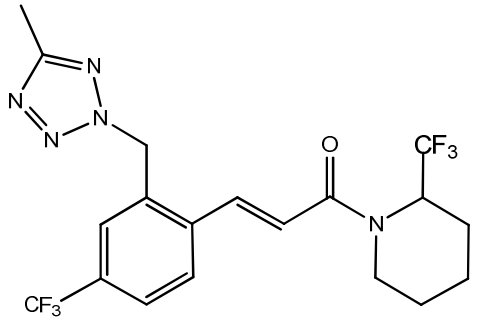
Paso 3: (R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

El compuesto del título se preparó usando un método similar al del Ejemplo 89 a partir de (R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (paso 2) y 5-metoxipicolinaldehído (disponible comercialmente);

LC-MS: Rt = 3.04mins; [M+H]+ 482,6, Método 10minLowpH.

Ejemplo 124:

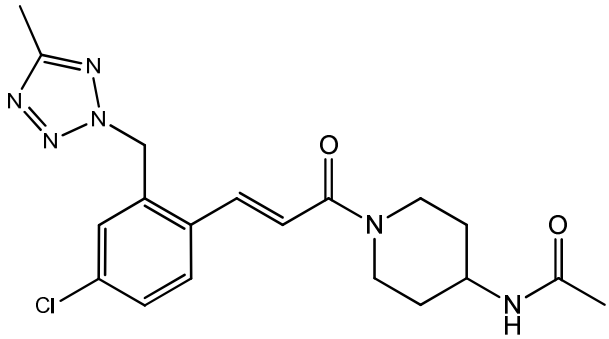
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preapred por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 2-(trifluorometil) piperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,47 min; [M+H]+ 448,2, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 125:

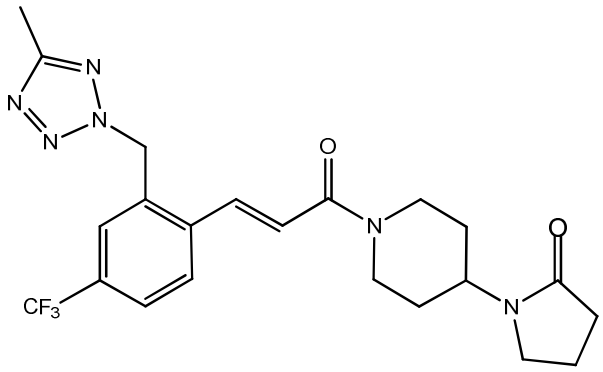
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetamida



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y N-(piperidin-4-il) acetamida (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 0,97 min; [M+H]+ 403,3, Método 2minLowpH.

Ejemplo 126:

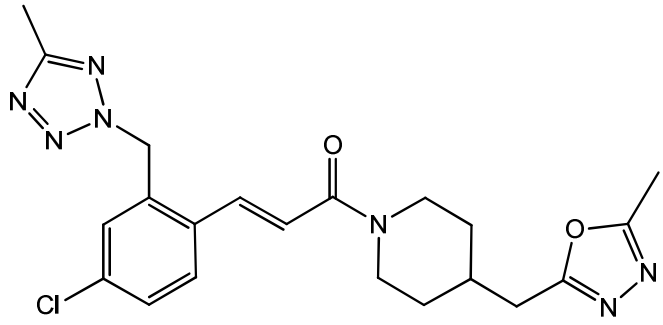
(E)-1-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) pirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 86 a partir de ácido (E)-3-(2-fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil)) acrílico (Intermediario AB) y 1-(piperidin-4-il) pirrolidin-2-ona (disponible comercialmente); LC-MS: Rt = 3,55 min; [M+H]+ 463,4, Método 8minLowpHv01.

Ejemplo 127:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetato

Al ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (700 mg, 2,51 mmol) en NMP (10 ml) se añadió HATU (1,146 mg, 3,01 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. 2-(piperidin-4-il) acetato de etilo (disponible comercialmente) (430 mg, 2,51 mmol) se añadió seguido de DIPEA (1,316 ml, 7,54 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron

con agua, solucion saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron sobre una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,19 min; [M+H]+ 432,6, Método 2minLowpH.

Paso 2: ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acético

Al (E) etil 2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetato (813 mg, 1,882 mmol) en THF (9 ml) se añadió hidróxido de sodio 2M (2,82 mL, 5,65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se basificó a pH 14 usando hidróxido de sodio 2M y la solución acuosa resultante se lavó con EtOAc. La porción acuosa se acidificó a pH 1 utilizando HCl 1M y el sólido resultante se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre una columna de fase que separa y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,99 min; [M+H]+ 404,4, Método 2minLowpH.

Paso 3: (E)-N'-acetil-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetohidrazida

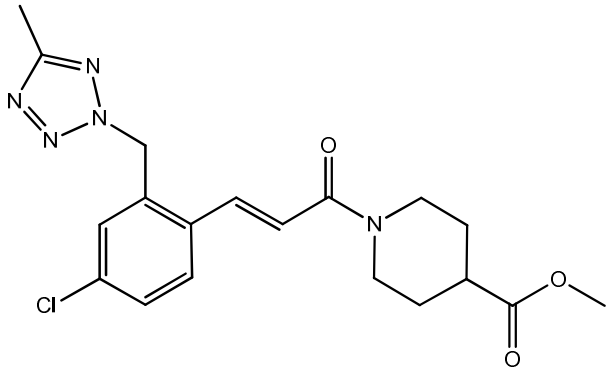
Para (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acético (200 mg, 0,495 mmol) en NMP (3 ml) se añadió HATU (226 mg, 0,594 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Acetohidrazida (36,7 mg, 0,495 mmol) se añadió seguido de DIPEA (0,259 ml, 1,486 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en agua seguido de adición de EtOAc momento en el que precipitó un producto. El sólido se recogió por filtración a vacío para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,89 min; [M+H]+ 460,6, Método 2minLowpH.

Paso 4: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

A (E)-N'-acetil-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetohidrazide (150 mg, 0,326 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0,342 ml, 1,957 mmol), trifenilfosfina unida a polímero (233 mg, 0,489 mmol) y hexacloroetano (232 mg, 0,978 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido por 10% de metanol en EtOAc proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,02 min; [M+H]+ 442,6, Método 2minLowpH.

Ejemplo 128:

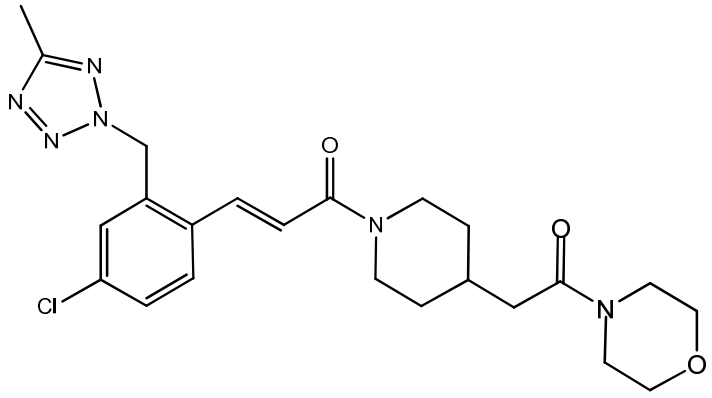
(E)-metil-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el protocolo para el Ejemplo 123, paso 1;
LC-MS: Rt = 1,08 min; [M+H]+ 404,6, Método 2minLowpH.

Ejemplo 129:

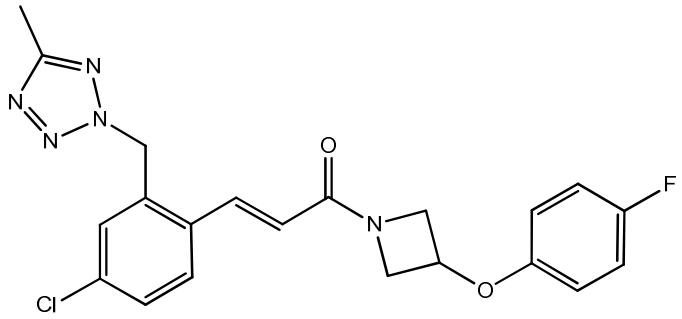
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-morpholino-2-oxoetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Al ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acético (Ejemplo 127 paso 2) (100 mg, 0,248 mmol) en NMP (2 ml) se añadió HATU (113 mg, 0,297 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Morfolina (0,022 ml, 0,248 mmol) se añadió seguido de DIPEA (0,130 ml, 0,743 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se

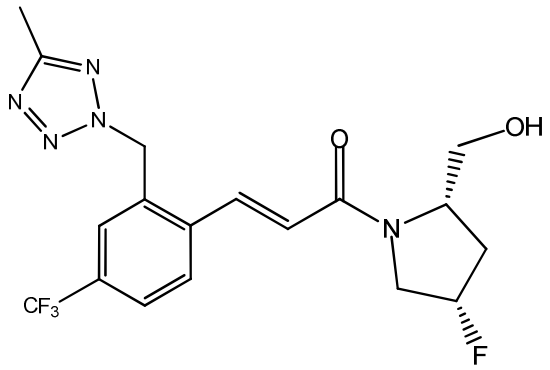
lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron sobre una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido por 10% de metanol en EtOAc proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 3,99 min; [M+H]+ 473,7, Método 10minLowpH.

Ejemplo 130:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-fluorofenoxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona



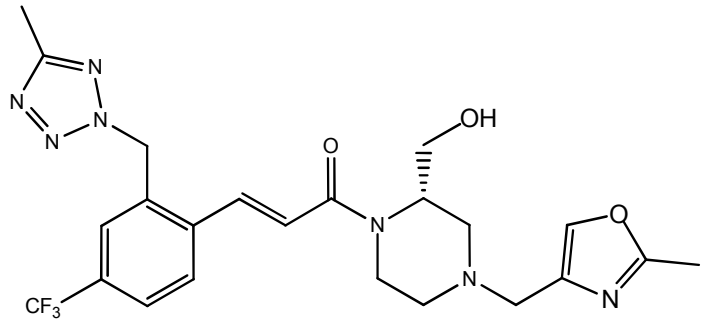
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 123 paso 1 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,21 min; [M+H]+ 428,1, Método 2minLowpH.

Ejemplo 131:
(E)-1-((2S,4S)-4-Fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Al ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) (250 mg, 0,801 mmol) en NMP (HATU 2 ml) se añadió (365 mg, 0,961 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. ((2S, 4S)-4-fluoropirrolidin-2-il) metanol (disponible comercialmente) (95 mg, 0,801 mmol) se añadió seguido de DIPEA (0,420 ml, 2,402 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,11 min; [M+H]+ 414,2, Método 2minLowpHv03.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,11-7,94 (1H, MULT), 7,91-7,75 (3H, MULT), 7,17-6,91 (1H, MULT), 6,11 (2H, s), 5,49-5,23 (1H , MULT), 5,10-4,85 (1H, MULT), 4,38-4,18 (1H, MULT), 4,00-3,73 (2H, mult), 3,53-3,36 (2H, mult), 2,42 (3H, s), 2,36-2,12 (2H, mult).

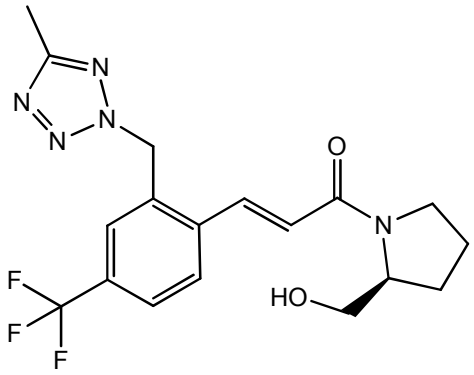
Ejemplo 132:
(S,E)-1-(2-(Hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (S, E)-terc-butilo 3-(hidroximetil)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato,
Para (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) (100 mg, 0,320 mmol) en NMP (1,5 ml) se añadió HATU (146 mg, 0,384 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. (S) terc-butil 3-(hidroximetil) piperazina-1-carboxilato de etilo (69,3 mg, 0,320 mmol) se añadió seguido de DIPEA (0,168 ml, 0,961 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los

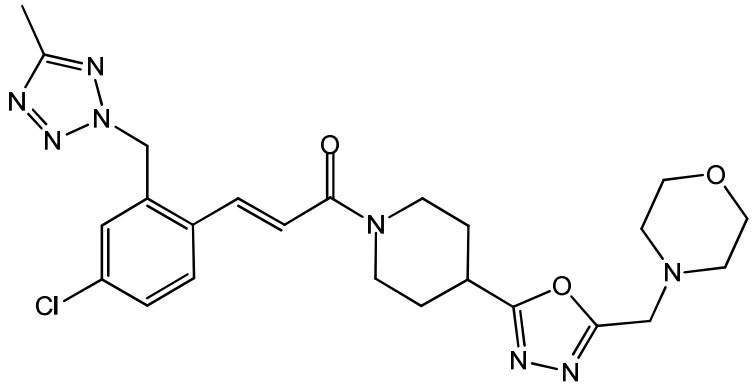
orgánicos se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,30 min; [M+H]+ 511,3, Método 2minHighpHv03.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,12-7,98 (1H, MULT), 7,90-7,72 (3H, MULT), 7,22 (1H, d), 6,11 (2H, s), 4,90 (1H, br), 4,56-3,74 (4H, mult), 3,45 (2H, br), 3,06-2,74 (mult 3H), 2,42 (3H, s), 1,42 (9H, s).
Paso 2: (S,E)-1-(2-(Hidroximetil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
Al (S, E)-terc-butilo 3-(hidroximetil)-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato (383 mg, 0,750 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (0,694 ml, 9,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,75 min; [M+H]+ 411,0, Método 2minLowpHv03.
Paso 3: (S,E)-1-(2-(Hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
A la (S,E)-1-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (487 µl, 0,244 mmol) en metanol (443 µl) se añadió ácido acético (44,3 µl) y 2-metiloxazol-4-carbaldehído (disponible en el comercio) (27,1 mg, 0,244 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-picolina borano (41,3 mg, 0,390 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS 2: Rt = 0,85 min; [M+H]+ 506,4, Método 2minLowpHv03.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,11-7,96 (mult 1H), 7,88-7,66 (4H, mult), 7,21 (1H, d), 6.1 (2H, s), 4,86-4,66 (1H, mult), 4,54-3,90 (2H, mult), 3,77-3,49 (2H, mult), 3,45-3,44 (2H, br), 3,00-2,73 (2H, mult), 2,41 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,10-1,86 (3H, mult).

Ejemplo 133:
(S,E)-1-(2-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



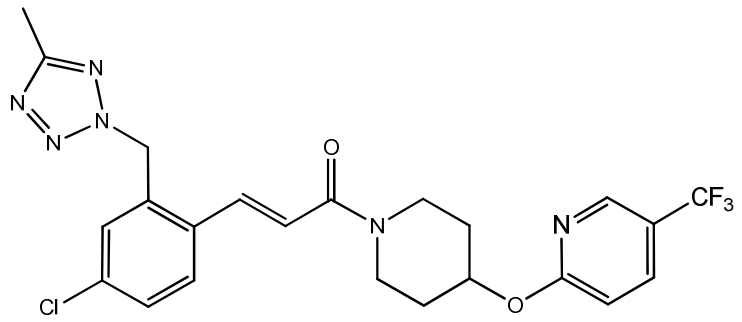
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 129 a partir de (E)-3--ácido acrílico (2 ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) (Intermediario AB) y (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,15 min; [M+H]+ 396,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 134:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(mofolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 127 pasos 1-4 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y metil piperidina-4-carboxilato;
LC-MS: Rt = 0,86 min; [M+H]+ 513,5, Método 2minLowpH.

Ejemplo 135:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Al ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (1 g, 3,59 mmol) en NMP (16 ml) se añadió HATU (1,637 g, 4,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Piperidin-4-ol (comercialmente disponible) (0,363 g, 3,59 mmol) se añadió seguido de DIPEA (1,253 ml, 7,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secaron sobre una columna de fase de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,92 min; [M+H]+ 362,2, Método 2minLowpH.

Paso 2: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

El azodicarboxilato de trifenilfosfina unido a polímero (461 mg, 1,382 mmol) en DCM (5,528 l) a 0 °C se añadió di-terc-butilo (255 mg, 1,106 mmol) seguido de 5-(trifluorometil) piridin-2-ol (comercialmente disponible) (45,1 mg, 0,276 mmol) y (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (100 mg, 0,276 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a vacío y el disolvente se eliminó a presión reducida. TFA (1 ml) se añadió al filtrado y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó en DCM y se lavó con HCl (1M). La porción orgánica se secó sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones:

Prep Run 50-98% pH bajo Gradiente 8.5min UV único desencadenante
Waters Sunfire C18, 150 x 30 mm, 5 mic

A = 0,1% de TFA en agua, B = 0,1% de TFA en MeCN

0.0-0.5min 50% B 30 ml / min

0.5-1.0min 50% B 30-50 ml / min

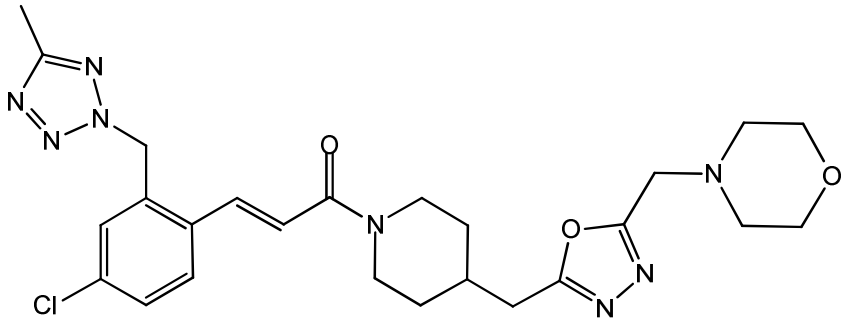
1.0-7.25min 50-98% de B, 7.25-8.3min 98% de B, 8.3-8.5min98-50% B 50 ml / min

Las fracciones del producto se concentraron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt = 5.85mins; [M+H]+ 507,6, Método 10minLowpH.

Ejemplo 136:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(morpholinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



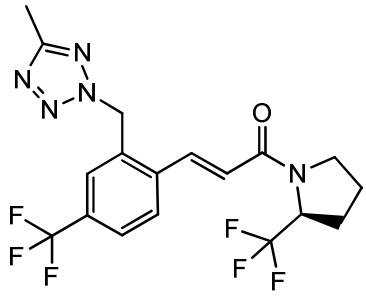
El compuesto del título se preparó por un método similar al Ejemplo 127 (pasos 3 y 4) a partir de ácido (E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acético

(Ejemplo 127, paso 2) y 2-morfolinoacetohidrazida (disponible comercialmente);

LC-MS: Rt = 3,5 min; [M+H]+ 527,3, Método 10minLowpH.

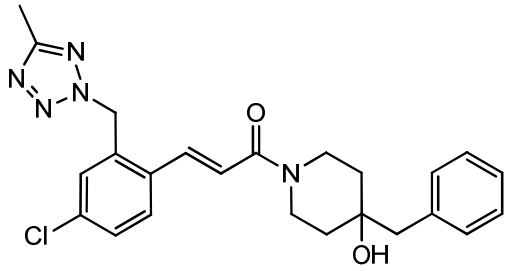
Ejemplo 137:

(S,E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



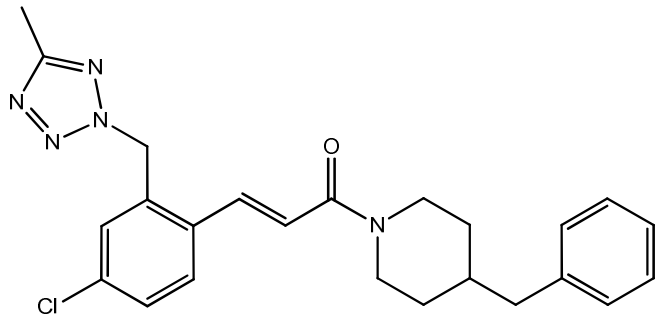
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 123, paso 1 a partir de ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico ácido (Intermediario AB) y (S)-2-(trifluorometil) pirrolidina (disponible comercialmente); LC-MS: Rt = 1,15 min; [M+H]+ 396,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 138:
(E)-1-(4-Benzil-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona-NORTE



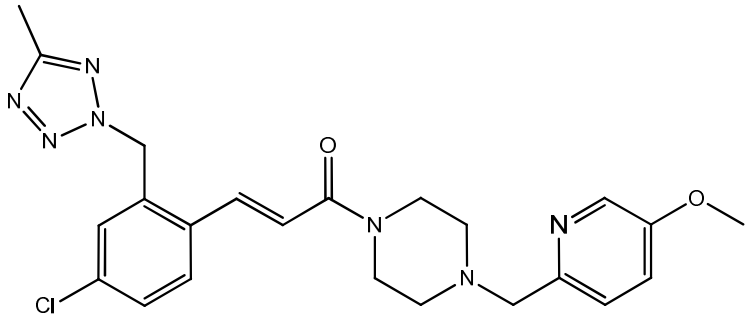
Al 4-bencilpiperidin-4-ol en DMA (1 ml) se añadió trietilamina (30 µl, 0,200 mmol) seguido de una solución pre-agitada de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil 2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (0,1 mmol) y HATU (0,120 mmol) en DMA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se secó a alto vacío. DMSO (1 ml) se añadió al residuo y la purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,19 min; [M+H]+ 452,18, Método 2minLowpHv01

Ejemplo 139:
(E)-1-(4-Benzilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo 138 a partir de ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) y 4-bencilpiperidina (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,37 min; [M+H]+ 436,2, Método 2minLowpH.

Ejemplo 140.1:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 4-acriloilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo
al piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,37 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de acriloílo (0,512 ml, 6,44 mmol) y DIPEA (1,875 mL, 10,74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la habitación la temperatura. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de cloruro amónico y el producto se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.
Paso 2: (E) 4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo
Al 2-(2-bromo-5-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol (Intermediario A, paso 1) (1 g, 3,48 mmol) y 4-acriloilpiperazin 1-carboxilato de terc-butil (0,836 g, 3,48 bis mmol) en DMF (10 ml) bajo nitrógeno se añadió tri (terc-butilfosfina) paladio (0) (0,177 g, 0,348 mmol) y trietilamina (0,969 ml, 6,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se añadió en agua y se extrajo con EtOAc: Et2O (400 ml: 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión

reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1.22mins; [M+H]+ 447,3, Método 2minLowpH.

Paso 3: (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-(piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

Al (E)-4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperazina-1-carboxilato terc-butil (477 mg, 1,067 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,493 ml, 6,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una porción adicional de TFA (0,493 ml, 6,40 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,94 min; [M+H]+ 347,2, Método 2minLowpH.

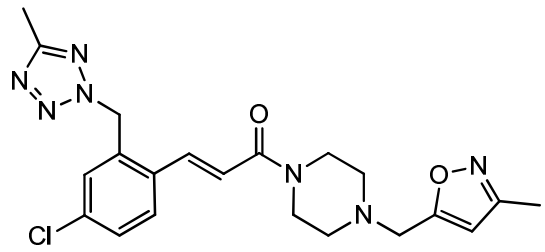
Paso 4: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

A la (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-(piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona (750 mg, 2,163 mmol) en metanol (19,700 ml) se añadió ácido acético (1,970 ml) y 5-metoxipicolinaldehido (disponible comercialmente) (445 mg, 3,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-picolina borano (367 mg, 3,46 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 2,84 min; [M+H]+ 468,6, Método 10minLowpH.

Ejemplo 140,2-140,9

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 140.1 a partir de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-(piperazin 1-il) prop-2-en-1-ona (Ejemplo 140.1 paso 3) y el aldehído apropiado disponible en el mercado:

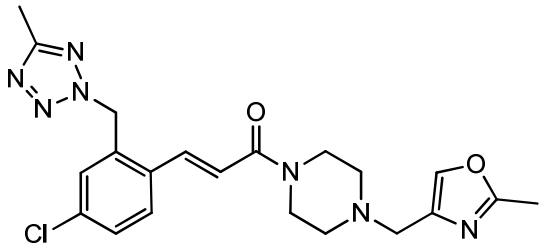
Ejemplo 140.2:
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,06 min; [M+H]+ 442,3, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.3:

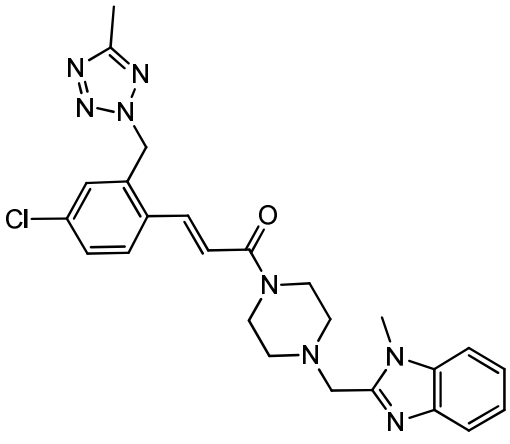
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 0,71 min; [M+H]+ 442,5, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.4:

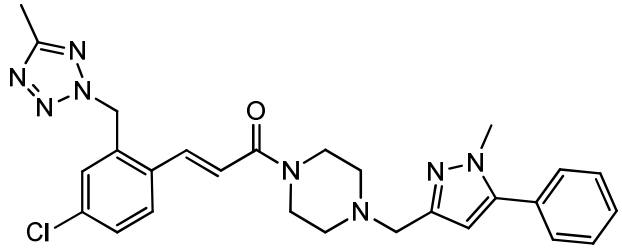
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,13 min; [M+H]+ 491,3, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.5:

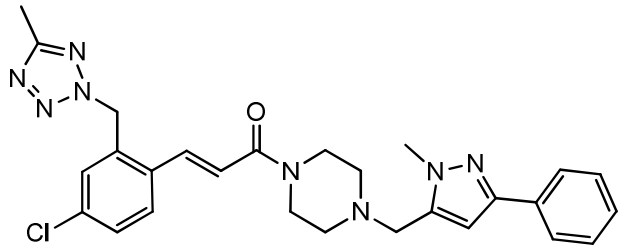
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,20 min; [M+H]+ 516,22, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.6:

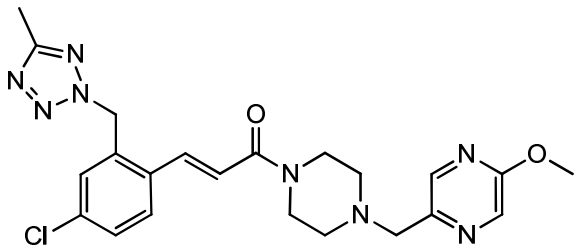
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,24 min; [M+H]+ 517,3, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.7:

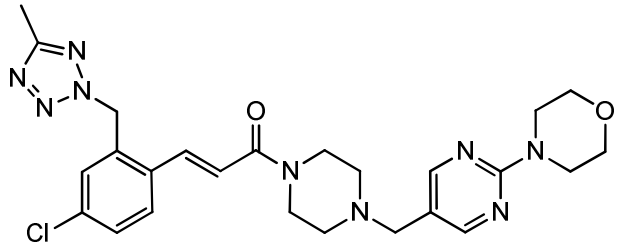
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipirazin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,09 min; [M+H]+ 468,18, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.8:

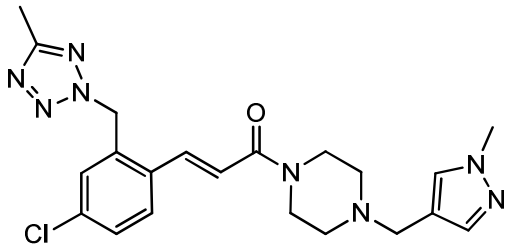
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-morpholinopirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 1,10 min; [M+H]+ 524,3, Método 2minLowpHv01.

Ejemplo 140.9:

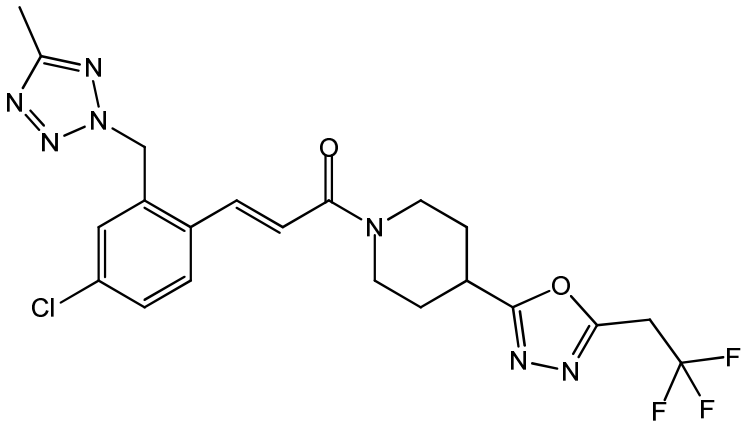
(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



LC-MS: Rt = 0,69 min; [M+H]+ 441,5, Método 2minLowpHv01.

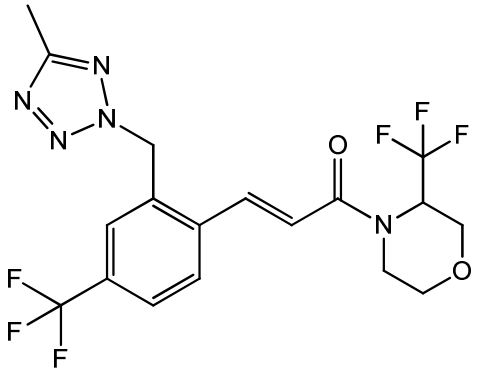
Ejemplo 141:

(E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



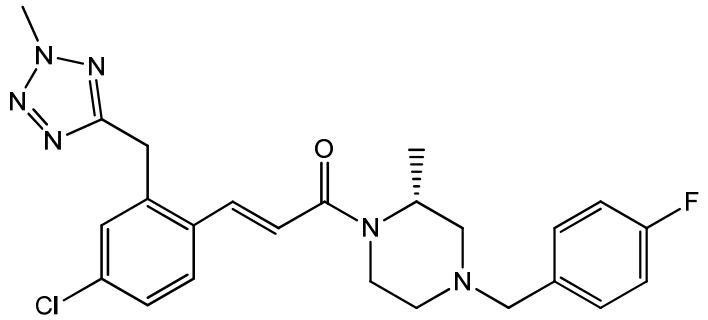
El compuesto del título se preparó por un método similar al Ejemplo 100 (pasos 1 y 2) a partir de (E)-1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carbohidrazida (Ejemplo 94, paso 4) y ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (disponible comercialmente);
LC-MS: Rt = 1,22 min; [M+H]+ 496,3, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 142:
(E)-3-(2-((5-Metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(trifluorometil)morpholino)prop-2-en-1-ona



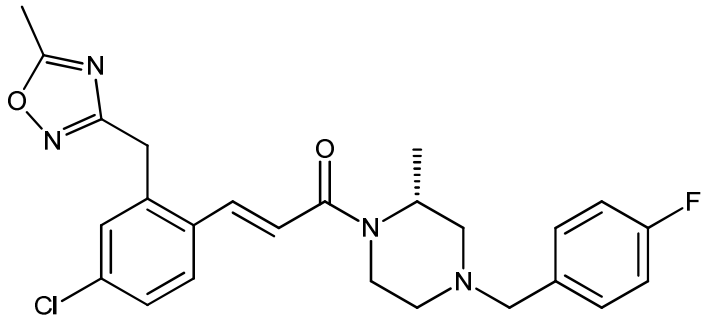
Al ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico (Intermediario AB) (200 mg, 0,641 mmol) en DCM (4 ml) se añadió 1 gota de DMF seguido de cloruro de oxalilo (0,067 ml, 0,769 mmol) gota a gota. La solución se agitó durante 15 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con DCM (4 ml) y se añadió gota a gota trietilamina en exceso seguido de 3-(trifluorometil) morfolina (123 mg, 0,641 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y los extractos orgánicos se secaron sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 1,30 min; [M+H]+ 450,5, Método 2minLowpHv03.

Ejemplo 143:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



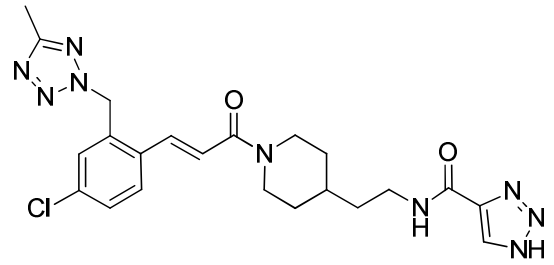
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 a partir de (R)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metil-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario GA) y 5-(2-bromo-5-clorobencil)-2-metil-2H-tetrazol (Intermediario M);
LC MS: Rt 0,88 min; MS m / z 469,5, 471,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Ejemplo 144:
(R,E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Ejemplo 41, paso 2 a partir de 3-(2-bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (Intermediario N) y (R)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metil-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona (Intermediario GA);
LCMS: Rt 0,90 min; MS m / z 469,5, 471,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Ejemplo 145:
(E)-N-(2-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamida



Paso 1: (E) (2-(1-(3-(4-cloro-2-((etil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)) carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butil 2-(piperidin-4-il) carbamato de etilo (500 mg, 2,190 mmol), ((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2 il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (600 mg, 2,2 mmol) y DIPEA (1,5 ml, 8,6 mmol) en DCM (20 ml) se añadió T3P®, solución al 50% en EtOAc (2,5 ml, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Además T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,25 ml, 0,43 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavaron con solución acuosa 2 M de NaOH. La capa de DCM se separó, se secó (MgSO4) y se concentró a vacío.El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25-100% en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título (1,03 g).

LC-MS: Rt = 1,23 min; [M+H]+ 489,3 y 491,5 Método 2minLowpHv01

Paso 2: (E)-1-(4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona

Una solución de (E) terc-butilo (2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) etil) carbamato (Ejemplo 145, paso 1) (550 mg, 1,13 mmol) en TFA (5 ml, 65 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se re-disolvió en DCM y se lavó con solución de NaOH 2M. La capa de DCM se separó, se secó (MgSO4) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (428 mg).

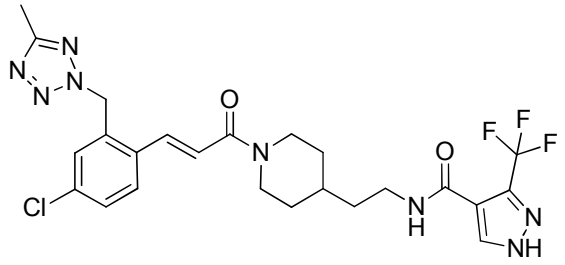
LC-MS: Rt = 0,70 min; [M + H] 389,3 391,3 y; Método 2minLowpHv01

Paso 3: (E)-N-(2-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

A una solución de (E)-1-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 145, paso 2) (53 mg, 0,136 mmol), DIPEA (0,095 ml, 0,545 mmol) y 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (17 mg, 0,150 mmol) en DMF (2 ml) se añadió T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,159 ml, 0,273 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua (0,5 ml) y

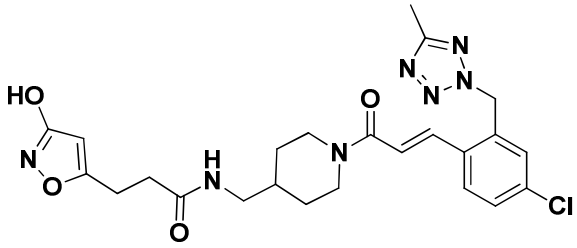
la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título.
LC-MS: Rt 1,01 min; [M+H]+ 484,6 Método 2minLowpHv01

Ejemplo 146:
(E)-N-(2-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Ejemplo 146 se preparó por un método similar al del Ejemplo 145 a partir de (E)-1-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 145, paso 2) y el ácido disponible comercialmente.
LC-MS: Rt 1,10 min; MS m / z 551,6 (M + H) +; Método 2minLowpHv01

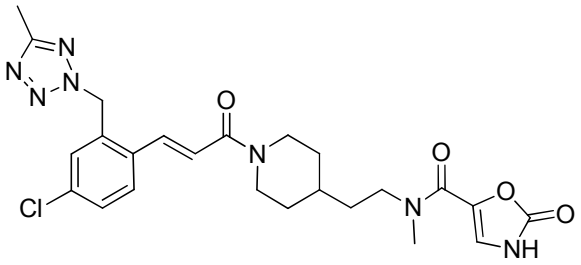
Ejemplo 147:
(E)-N-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)metil)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamida



<u>Paso 1:</u> 4-((3-(5-il-3-hidroxiisoxazol) propanamido) metil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
A una solución de 3-DIPEA se añadió ácido(3-hidroxiisoxazol-5-il) propanoico (300 mg, 1,9 mmol) en DMF (7 ml) (0,667 ml, 3,8 mmol) seguido de COMU (1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilideneaminooxi) dimetilaminomorpholino)] uronio) (981 mg, 2,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó 5 minutos, a continuación, fue añadida 1-BOC-4-(aminometil) piperidina (409 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró a vacío y el residuo se suspendió

en 0,2 M HCl acuoso (200 ml). Esto se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se trató con NaOH 2 M (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla se acidificó con ácido cítrico y los orgánicos retiró, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 25 a 100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título;
LCMS Rt = 0,91 minutos; [M+H]+ 354,5 Método 2minLowpHv01
Paso 2: 3-(5-il-3-hidroxiisoxazol)-N-(piperidin-4-ilmetil) propanamida
A una solución de 4-((3-() propanamido) metil-5-il 3-hidroxiisoxazol) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 147, paso 1) (539 mg, 1,525 mmol) en EtOAc (15 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (15 ml, 60,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt = 0,58 min; [M+H]+ 254,5; Método 2minLowpHv01
Paso 3: (E)-N-((1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)metil)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamida
A una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (96 mg, 0,345 mmol) y 3-N-(piperidin-4-ilmetil) propanamida (Ejemplo 147, paso 2) (100 mg, 0,345 mmol) (5-il-3-hidroxiisoxazol) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (0,241 ml, 1,380 mmol) y 50% T3P® en DMF (0,403 ml, 0,690 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron DIPEA (0,241 ml, 1,380 mmol) y 50% T3P® en DMF (0,403 ml, 0,690 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, la solución se concentró a vacío y se diluyó con agua (10 ml). Esto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con [1% AcOH en EtOAc] / iso-hexano para proporcionar el compuesto del título.
LCMS; Rt = 0,96 min; [M+H]+ 514,5 y 516,4; Método 2minLowpHv01

Ejemplo 148:
(E)-N-(2-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazole-5-carboxamida



Paso 1: ácido 2-Oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico

A una solución de 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,91 mmol) en THF (5 ml), se añadió una solución de LiOH.H2O (176 mg, 4,2 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución de LiOH.H2O (88 mg, 2,1 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 90 minutos.

Se añadió una porción adicional de LiOH.H2O (88 mg, 2,1 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml, 24 mmol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 0,26 min; [M-H]-128,4; Método 2minLowpHv01

Paso 2: 4-(2-((terc-butoxicarbonil) amino) etil) piperidina-1-carboxilato de Bencilo

A una solución de terc-butil 2-(piperidin-4-il) carbamato de etilo (2,965 g, 12,99 mmol) y DIPEA (9,07 ml, 51,9 mmol) en DCM (60 ml) se añadió una solución de cloroformiato de bencilo (2,326 g, 13,63 mmol) en DCM (15 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y se diluyó con DCM. La capa de DCM se separó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1,32 min; [M+H]+ 363,7; Método 2minLowpHv01

Paso 3: 4-(2-((terc-butoxicarbonil) (metil) amino) etil) piperidina-1-carboxilato de Bencilo

A una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,225 g, 5,62 mmol) en DMF (10 ml) a 0 ℃ se añadió 4-(2-((terc-butoxicarbonil) amino) etil) piperidina 1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 148, paso 2) (1,018 g, 2,81 mmol) como una solución en DMF (12 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y la mezcla resultante se trató con una solución de yoduro de metilo (0,439 ml, 7,02 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C y luego se dejó durante la noche caliente gradualmente a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se lavaron 3 veces con agua y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1,32 min; [M+H]+ 363,7; Método 2minLowpHv01

Paso 4: de terc-butilo de metilo (2-(piperidin-4-il) etil) carbamato de

A una solución de bencil 4-(2-((terc-butoxicarbonil) (metil) amino) etil) piperidina-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 148, paso 3) (1,08 g, 2,87 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió catalizador (hidróxido de paladio, Pd 20% sobre carbono, nominalmente 50% de agua, 0,242 g, 0,861 mmol) de Pearlman y formiato de amonio (1,809 g, 28,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a refluxfor 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtro se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución 1M K2CO3 y DCM, la capa de DCM se separó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Paso 5: (E) terc-butilo (2-(1-(3-(4-cloro-2-((etil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)) (metil) carbamato

A una solución de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (0,854 g, 3,07 mmol), terc butil metil (2-(piperidin-4-il) etil) carbamato de metilo (terc-butilo (2-(piperidin-4-il) etil) carbamato (Ejemplo 148, paso 4) (0,743 g, 3,07 mmol) y DIPEA (2,142 mL, 12,26 mmol) en DMF (30 ml) se añadió T3P®, solución al 50% en EtOAc (3,58 ml, 6,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se repartió entre DCM y solución de carbonato sódico 1M. La capa de DCM se separó y se lavó dos veces con agua. Los extractos de DCM se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc / iso-hexano para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt = 1,36 min; [M+H]+ 503,4; Método 2minLowpHv01

Paso 6: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(metilamino)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

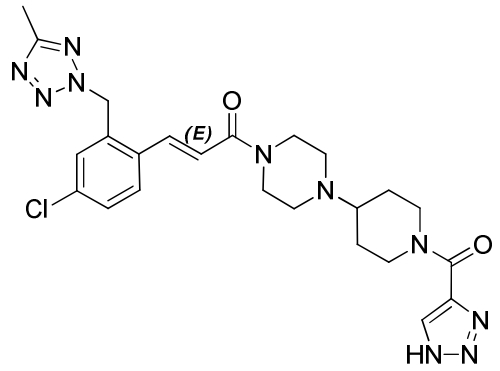
4M HCl en dioxano (20 ml, 80 mmol) se añadió a (E) terc-butilo (2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)(metil)carbamato (0,754 g, 1,499 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM y se lavó con solución de carbonato de sodio 1M. La capa de DCM se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 0,73 min; [M + H] +; 403.2 y 405.3 Método 2minLowpHv01

Paso 7: (E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida

A una mezcla de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)-1-(4-(2-(amino metil) etil) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (Ejemplo 148, paso 6) (74 mg, 0,184 mmol), DIPEA (0,257 ml, 1,469 mmol) y 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5 ácido carboxílico (Ejemplo 148, paso 1), (solución 0,2 M en DMF 2,75 ml, 0,551 mmol) en DMF (2 ml) se añadió T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,429 ml, 0,735 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,429 ml, 0,735 mmol) y DIPEA (0,257 ml, 1,469 mmol) se añadieron a la mezcla, así como más DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Solución al 50% en EtOAc (0,429 ml, 0,735 mmol), DIPEA (0,257 ml, 1,469 mmol) y DMF (2 ml) se añadieron a la mezcla y se agitó durante la noche. Se añadió agua (1 ml) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua anf la capa de DCM se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS Rt 1,01 min; [M+H]+ 514,3; Método 2minLowpHv01

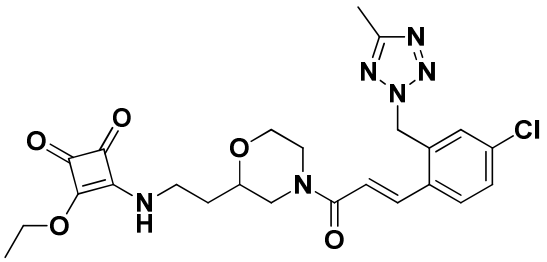
Ejemplo 149:
(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-Triazole-4-carbonil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E)-4-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperazin-1-il) piperidina 1-carboxilato de terc-butilo
A una solución de 4-(piperazin-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,954 g, 10,97 mmol), DIPEA ((7,66 ml, 43,9 mmol) y Se añadió ácido (E)-3-(4-cloro-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (3,21 g, 11,51 mmol) en DMF (60 ml) T3P®, solución al 50% en EtOAc (-2 12,80 ml, 21,93 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre una solución 1 M de carbonato de sodio y DCM, la capa de DCM se separó. La capa de

DCM se lavó con agua (3x) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;
LC-MS: Rt 0,84 min; [M+H]+ 530,3; Método 2minLowpHv01
Paso 2: (E)-3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona diclorhidrato
4M HCl en dioxano (40 ml, 160 mmol) se añadió a (E) 4-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 149, paso 1) La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título como una sal de diclorhidrato;
LC-MS: Rt 0,54 min; [M + H] +; 430.2 Método 2minLowpHv01
Paso 3: (E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-Triazole-4-carbonil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona trifluoroacetato
A una mezcla de (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(piperidin-4-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona, sal de diclorhidrato (Ejemplo 149, paso 2) (130 mg, 0,259 mmol), DIPEA (0,316 ml, 1.810 mmol) y 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (38,0 mg, 0,336 mmol) en DMF (se añadió 1,5 ml) T3P®, solución al 50% en EtOAc (0,302 ml, 0,517 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió agua (0,5 ml) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal trifluoroacetato;
LC-MS: Rt 0,87 min; MS m / z 525,3 (M + H) +; Método 2minLowpHv02

Ejemplo 150:
(E)-3-((2-(4-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morpholin-2-il)etil)amino)-4-etoxiciclobut-3-ene-1,2-dione



Paso 1: (E) (2-(4-(3-(4-cloro-2-((etil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolin-2-il)) carbamato de terc-butilo
Para ((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (968 mg, 3,47 mmol) en DMF (20 se añadió ml) de t-butilo (2-morfolin-2-il-etil)

carbamato de metilo (800 mg, 3,47 mmol) y DIPEA (1.820 ml, 10,42 mmol) seguido de 50% T3P® en DMF (4,06 ml, 6,95 mmol). La solución de color amarillo que se formó inmediatamente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se diluyó con agua (50 ml). Esta se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos se trataron con $MgSO_4$ y ~ 5 g de sílice. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar una goma naranja. Este se secó a 50 °C bajo vacío durante 2 horas para dar (E) terc-butilo (2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolin-2-il) etil) carbamato de metilo (1,46 g).

LC-MS: Rt = 1,22 min; m / z 491,3 y 493,3 [M+H]+ para isótopos de Cl; Método 2minLowpHv01.

Paso 2: (E)-1-(2-(2-Aminoetil)morpholino)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona

(E) terc-butilo (2-(4-(3-(4-cloro-2-((etil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolin-2-il)) carbamato (0,73 g, 1,487 mmol) y TFA (4,6 ml, 60 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua, luego se sentó. NaHCO3. La capa orgánica se secó (MgSO4) y se concentró para dar (E)-1-(2-(2-aminoetil)morfolino)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (517 mg).

LC-MS: Rt: 0,69 min; MS m / z 390 [M + H] +; Método 2minLowpH_v01.

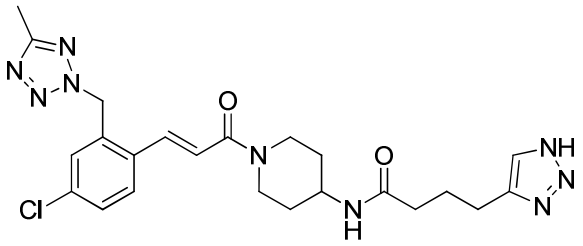
Paso 3: (E)-3-((2-(4-(3-(4-cloro-2-) etil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolin-2-il) amino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona

3,4-Dietoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (196 l, 1,3 mmol) y trietilamina (737 l, 5,3 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 40 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se (E)-1-(2-(2-aminoetil)morfolino)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (517 mg, 1,323 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 10% EtOH / EtOAc. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar (E)-3-((2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morpholin-2-il)etil)amino)-4-etoxiciclobut-3-ene-1,2-dione (10 mg).

LC-MS: Rt: 1.01 min; MS m / z 515 [M + H] +; Método 2minLowpH_v01.

Ejemplo 151:

(E)-N-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida



Paso 1: ácido 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) butanoico

acetato de cobre (II) (385 mg, 2,118 mmol) y L-ascorbato sódico (837 mg, 4,24 mmol) se añadieron a una solución de azida de bencilo (2,82 ml, 21.18 mmol) en una mezcla de t-butanol (212 ml) y agua (212 ml). Se añadió Hex-5-inoico (2.337 ml, 21.18 mmol) y la reacción se agitó el fin de semana. Se añadieron cloruro de sodio y EtOAc (~ 100 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se combinó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS Rt = 0,81 min [M+H]+ 246,5; Método 2minlowpHv01

Paso 2: 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanoico

Una solución de 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il-1-bencil) butanoico (Ejemplo 151, paso 1) (5.3396g, 21.77mmol) en EtOH (435ml) se hidrogenó usando el H-Cubo a 60 °C, presión de 30 bar. La reacción se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS Rt = 0,33 min [M + H] 156,2; Método 2minLowpHv01

Paso 3: (E) (1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico (Intermediario A) (500 mg, 1.794mmol) y terc-butil-piperidin-4 –il carbamato (359 mg, 1,794 mmol) se combinaron en DMF (9 ml). DIPEA (1.253ml, 7,18 mmol) se añadió seguido por la solución de T3P® 50% en DMF (2.095ml, 3.59mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la solución resultante se lavó con solución de ácido cítrico al 10%, solución de bicarbonato y salmuera. La solución se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS Rt = 1,15 minutos; [M + H-100] +; Método 2minLowpHv01

Paso 4: (E)-1-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona

4M HCl en dioxano (4.46ml, 17.83mmol) se añadió a una solución de (E) terc-butilo (1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato

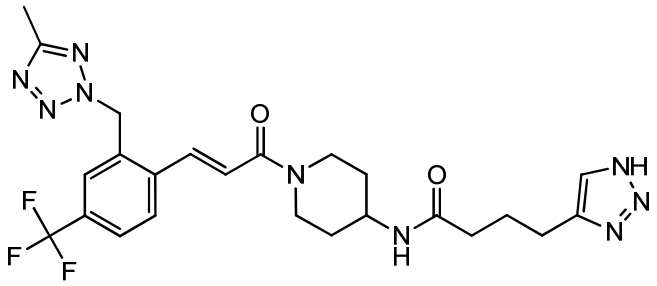
(Ejemplo 151, paso 3) (822mg, 1.783mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró a vacío y el residuo se solubiliza en un volumen mínimo de MeOH y se aplicó a un cartucho Isolute ®SCX-2 de 10 g pre-humedecido con MeOH. El cartucho se lavó con MeOH y se eluyó con amoniaco 7 M en MeOH. El eluyente se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título;
LCMS Rt = 0,65 min [M+H]+ 361,4; Método 2minLowpHv01

Paso 5: (E)-N-(1-(3-(4-Cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida

(E)-1-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo 151, paso 4) (100 mg, 0,227 mmol) y 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanoico (Ejemplo 151, paso 2) (43 mg, 0,277 mmol) se disolvieron en DMF (1,5 ml). Se añadió DIPEA (194 ul, 1,109 mmol) seguido de 50% T3P® en DMF (324 ul, 0,554 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 10%, se secó (MgSO4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para proporcionar el compuesto del título;
LCMS Rt = 0,97 min [M + H] +; 498.4; Método 2minlowpHv01

Ejemplo 152:

(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanamida



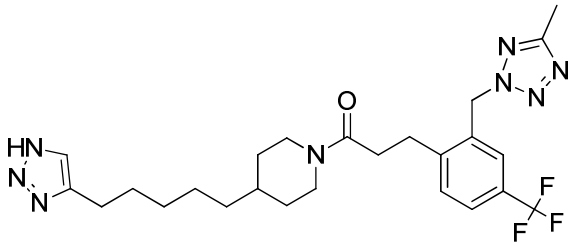
Paso 1: (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanamida

El compuesto del título se preparó usando un método similar al del Ejemplo 151, paso 5 usando ácido (E)-3-(2-4-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrílico ácido (Intermediario AB) y ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il) butanoico (Ejemplo 151, paso 2)

LCMS Rt = 1,06 minutos; [M + H] 532,4; Método 2minLowpHv03

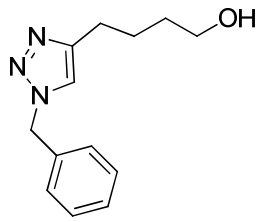
Ejemplo 153:

1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona



Paso 1: de terc-butilo 4-(((metilsulfonil) oxi) metil) piperidina-1-carboxilato de metilo
Para N-BOC-4-piperidinmetanol (2 g, 9,29 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C (baño de hielo) se añadió trietilamina (1,424 mL, 10,22 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,8 ml, 10,2 mmol). El baño de hielo se retiró y la suspensión resultante se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hr. La suspensión se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$), se trató con 10 g de sílice y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color canela (2,57 g);
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (2H, dq), 1,48 (9H, s), 1,72-1,80 (2H, m), 1,88-2,0 (1H, m), 2,73 (2H, t), 3,04 (3H , s), 4,10 (2H, d), 4.14 a 4.23 (2H, m).
Paso 2: 4-(yodometil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
Al 4-(((metilsulfonil) oxi) metil) piperidina-1-carboxilato de terc-butil (2,57 g, 8,8 mmol) en acetona (60 ml) se añadió yoduro de sodio (2,63 g, 17,5 mmol). La solución amarilla formada se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión de color naranja resultante formado se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (20 ml). La porción orgánica se secó (MgSO4) y se trató con sílice (10 g). Esto se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite naranja (2,19 g);
1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 1,14 (2H, dq), 1,48 (9H, s), 1,57-1,70 (1H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,12 (2H , d), 4,10-4,20 (2H, m).
Paso 3: ((1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) metil) trifenilfosfonio
Al 4-(yodometil) piperidina-1-carboxilato de terc-butil (3,44 g, 10,58 mmol) en DMF (20 ml) se añadió trifenilfosfina (4,16 g, 15,9 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite viscoso. Este se disolvió en DCM (20 ml) y se aplicó a un cartucho de sílice de 125 g, que se eluyó con MeOH al 0-10% / DCM. Las fracciones del producto se

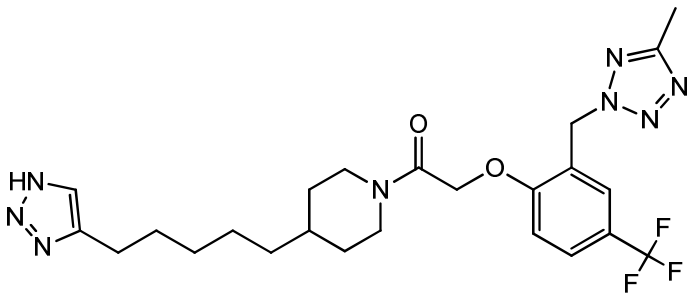
combinaron y se concentraron para dar 4,7 g de material cristalino. El material se agitó con éter dietílico durante la noche, después se filtró y se secó bajo vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título como un amarillo sólido blanco (3,6 g);
LCMS: Rt = 1,04 min; MS m / z 460,4 [M] +; Método 2minLowpHv03
Paso 4: 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) butan-1-ol



Al 5-hexin-1-ol (1,47 g, 15 mmol) en t-BuOH (150 ml) y agua (150 ml) se añadió azida de bencilo (2 g, 15 mmol) y acetato de cobre (II) (0,273 g, 1,5 mmol). Se añadió L-ascorbato de sodio (0,60 g, 3,00 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen a vacío, después se trató con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar una goma. Este se disolvió en MeOH (100 ml) y se trató con carbón activado (5 g). La suspensión se calentó a 50 °C y después se enfría, antes de ser filtrada a través de Celite® (material de filtro). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (2,86 g) como un sólido.
LCMS: Rt = 0,88 min; MS m / z 233,1 [M + 2H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 5: 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) butanal
Al 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il-1-bencil) butan-1-ol (2,6 g, 11,2 mmol) disuelto en DCM (80 ml) se le añadió de Dess-Martin peryodano (4,77 g, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se inactivó con NaOH 2,0 M (100 ml). La parte orgánica se retiró al vacío. La fase acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml) y la porción orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación por cromatografía en sílice usando un cartucho 40g y 0-100% iso-hexano / AcOEt como eluyente dio el compuesto del título (1,65 g);
LCMS: Rt = 0,86 min; MS m / z 230,2 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 6: (E) 4-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) pent-1-en-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
Al ((1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) metil) trifenilfosfonio yoduro de (1,8 g, 3,1 mmol) en THF (10 ml) se añadió 1,6 M de n-butil-litio en hexanos (3,83 ml, 6,1 mmol) gota a gota a-78 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación, volver a enfriar a-78 °C y 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)

butanal (0,703 g, 3,06 mmol) en THF () se añadieron 5 ml. La solución de color amarillo formado se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La suspensión se enfrió rápidamente con solución de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentró.El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc / iso-hexano para dar el compuesto del título (854 mg).
LC-MS: Rt 1,63 min; MS m / z 411,4 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 7: 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
(E) 4-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) pent-1-en-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (854 mg, 2,080 mmol) se disolvió en EtOH (40 ml) y se hidrogena utilizando un flujo-H-Cube® usando Pd al 10% sobre carbono a 30 bar y 70 ℃, durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (635 mg);
LC-MS Rt 1,37 min; MS m / z 323,6 [M + H] +; Método 2minLowPHv03
Paso 8: 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentil) piperidina
Al terc-butil 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentilo) se añadió HCl 4 N en dioxano (piperidina-1-carboxilato (635 mg, 1,9 mmol) en EtOAc (10 ml) 7,4 ml, 29,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hrs. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de goma blanca (510 mg);
LC-MS: Rt 0,59 min; MS m / z 223,3 [M + H] +; Método 2minLowPHv03
Paso 9: 1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona
Para 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentil) piperidina (100 mg, 0,386 mmol) y 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) propanoico (Intermediario AF) (121 mg, 0,386 mmol) suspendido en EtOAc (10 ml) se añadió trietilamina (0,215 ml, 1.546 mmol) con agitación. Después de 5 minutos se añadió T3P® 50% en EtOAc (0,299 ml, 0,502 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con solución de ácido cítrico al 10% (100 ml), salmuera (100 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% [10% de MeOH-EtOAc] / iso-hexanos para dar el compuesto del título (110 mg);
LC-MS: Rt 1,36 min; MS m / z 519,5 [M + H] +; Método 2minLowPHv03

Ejemplo 154:
1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanone



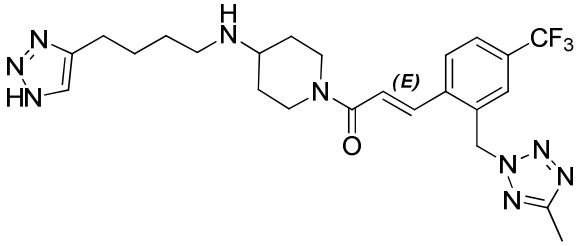
Paso 1: 1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanone

Para 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il) pentil) piperidina (Ejemplo 153 paso 8) (100 mg, 0,386 mmol) y 2-(2-((5-metil-2H tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenoxi) acético (Ejemplo 36 paso 6) (122 mg, 0,386 mmol) suspendido en EtOAc (trietilamina) se añadió 10 ml (0,215 ml, 1.546 mmol) con emocionante. DMF (3 ml) se añadió a ayudar a la solubilidad. Después de 5 minutos T3P® 50% en EtOAc (0,299 ml, 0,502 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico (30 ml), salmuera (30 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio y después se secó (MgSO4) antes de ser concentrada a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% [10% de MeOH-EtOAc] / iso-hexanos para proporcionar el compuesto del título (160 mg);

LC-MS: Rt 1,30 min; MS m / z 521,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 155:

(E)-1-(4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: (E) (1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo

A 4-(BOC-amino) piperidina (257 mg, 1,3 mmol) y ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrílico (Intermediario AB) (400 mg, 1,3 mmol) en

DMF (7 ml) se añadió DIPEA (0,67 ml, 3,84 mmol) y 50% T3P® en EtOAc (1,53 ml, 2,56 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió en éter dietílico (200 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un amarillo / sólido blanco (536 mg);
LC-MS: Rt = 1,44 min; MS m / z 395,4 [M + H-BOC] +; Método 2minLowpHv03
Paso 2: (E)-1-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona
Al (E) (1-(3-(2-((2H-tetrazol-2-il-5-metil) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (536 mg, 1,1 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (8,1 ml, 32,5 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaOH 1 N (50 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar una goma. El residuo se suspendió en MeOH / DCM y seco se cargó sobre sílice (10 g). Esto se aplicó a un cartucho de sílice de 20 g que se eluyó con MeOH al 0-10% / DCM que contenía 1% de amoniaco acuosa 880. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título como una goma (314 mg).
LC-MS: Rt = 0,77 min; MS m / z 395,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 3: 1-(azidometil)-4-metoxibenceno
Al cloruro de 4-metoxibencilo (8,5 ml, 62,8 mmol) en DMF (40 ml) se añadió azida de sodio. La mezcla de reacción se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y después se concentraron con cuidado (baño de agua temp 20 °C) detrás de un escudo explosión. El compuesto del título se obtuvo como un aceite claro (11 g);
RMN (400 MHz, d6-DMSO): d 4,36 (2H, s), 6,96 (2H, d), 7,32 (2H, d).
Paso 4: 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) butan-1-ol
Para 5-hexinol (1,2 g, 12,3 mmol) en t-BuOH (120 ml) y agua (150 ml) se añadió 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (2 g, 12,3 mmol) y cobre (II) acetato (0,223 g, 1,23 mmol). L-ascorbato de sodio (0,486 g, 2,5 mmol) fue adicionado y la suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró a la mitad de volumen. Se añadió NaCl y el precipitado formado se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El sólido se trituró con iso-hexanos, después se filtró y se secó. El compuesto del título se aisló como un sólido de color canela (3,10 g);
LC-MS: Rt = 0,90 min; MS m / z 262,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 5: 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) butanal

Al 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) butan-1-ol (1 g, 3,8 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,62 g, 3,8 mmol). La solución de color azul pálido / verde formada se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas cuando se inactivó con solución de NaOH 1N (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (775 mg).

LC-MS: Rt = 0,84 min; MS m / z 260,2 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 6: (E)-1-(4-((4-(1-(4-Metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

Al 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) butanal (206 mg, 0,8 mmol) y (E)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (314 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (337 mg, 1,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con NaOH 1 N (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron.

El residuo se cargó sobre un cartucho de sílice 24 g en DCM y se eluyó con MeOH al 0-20% que contiene 1% NH3 acuoso 880 / DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título como una goma (283 mg);

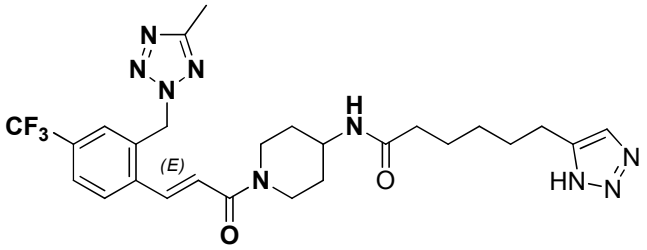
LC-MS: Rt = 0,98 min; MS m / z 638,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 7: (E)-1-(4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

A la (E)-1-(4-((4-(1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (280 mg, 0,44 mmol) en MeCN (5 ml) y agua (0,5 ml) se añadió nitrato de amonio cérico (963 mg, 1,76 mmol). La solución de color naranja formada se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se inactivó con solución de NaHCO3 (50 ml) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó (MgSO4) y se concentró. El residuo se disolvió en MeCN (3 ml) y agua (300 ul) de nitrato de amonio cérico a continuación (963 mg, 1,756 mmol) se añadió. La solución naranja se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) después se secó (MgSO4) y se concentró. El residuo se disolvió en DCM. Esto se aplicó a un cartucho de sílice de 12 g que se eluyó con MeOH al 0-20% que contiene 1% NH3 acuoso 880 / DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar una goma. Este se disolvió en MeOH y se trató con HCl 2N en éter (1 ml).

Después de la concentración, el residuo se suspendió en éter y esto se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a 40 °C bajo vacío durante la noche. El compuesto del título se aisló como la sal de clorhidrato (82 mg);
LC-MS: Rt = 0,84 min; MS m / z 518,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

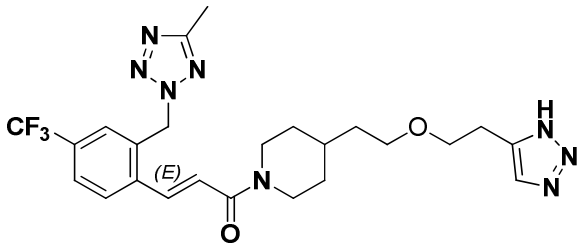
Ejemplo 156:
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il) hexanamida



Paso 1: 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) hexan-1-ol
Al 7-octin-1-ol (2,75 g, 21,6 mmol) en t-BuOH (150 ml) y se añadió agua (150 ml) (azidometil) benceno, (2,88 g, 21,6 mmol) seguido de cobre (II) acetato de , (0,39 g, 2,2 mmol). L-ascorbato de sodio, (0,858 g, 4,3 mmol) se añadió a continuación. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente t-BuOH se retiró al vacío y el cloruro de sodio sólido Después se añadió seguido de EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la acuosa se lavó con una porción adicional de EtOAc (100 ml). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido (5,58 g);
LC-MS: Rt 1,04 min; MS m / z 260,2 [M + H] +; Método 2minLowPHv03
Paso 2: ácido 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) hexanoico
6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) hexan-1-ol (1 g, 3,86 mmol), peryodato de sodio (3,30 g, 15,4 mmol) y tricloruro de rutenio (0,016 g, 0,077 mmol) se mezclaron en agua (4,3 ml), acetato de etilo (4,3 ml) y acetonitrilo (4,3 ml) para dar una suspensión de color verde. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. Esto se aplicó a un cartucho de resina Isolute® Si-TMT y se lavó a través con EtOAc y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (729 mg).
Paso 3: ácido 6-(1H-1,2,3-triazol-4-il) hexanoico
El ácido 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il) hexanoico (300 mg, 1,1 mmol) y 10% Pd / C (117 mg) se suspendió en ácido acético (20 ml) y se hidrogenó a una presión de 30

bar a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron a vacío para dar el compuesto del título;
LC-MS: Rt 0,73 min; m / z 183 [M] +; Método 2minLowpH_v01.
Paso 4: (E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il) hexanamida
Al (E)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) prop-2-en-1-ona (Ejemplo 155, paso 2) (108 mg, 0,27 mmol) y 6-(1H-1,2,3-triazol-5-il) hexanoico (50 mg, 0,27 mmol) en EtOAc (1 Se añadió trietilamina ml) (114 l, 0,82 mmol) y T3P® (376 l, 0,41 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO3 (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos se secaron (MgSO4) y se concentraron. El residuo se disolvió en DMSO a una concentración de 100 mg / ml. Este se purificó usando HPLC dirigida masa, utilizando una columna de XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 um y 30-70% de MeCN / 0,1% de TFA acuoso como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (6,8 mg).
LC-MS: Rt 1,12 min, m / z 560,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Ejemplo 157:
(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)etoxi)etil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona



Paso 1: 4-(2-(3-pero-yn-1-iloxi) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
El But-3-in-1-ol (72 mg, 1,03 mmol) se disolvió en THF (3,5 ml). Se añadió hidruro sódico (61,6 mg, 1,54 mmol) se añadió a la reacción y ésta se agitó durante 30 minutos. Se añadió terc-butil 4-(2-bromoetil) piperidina-1-carboxilato de metilo (300 mg, 1,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y agua, después se concentró a presión reducida. La solución acuosa restante se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título (182 mg);

LC-MS: Rt 1,12 min, m / z 560,6 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 2: (4-(2-(2-(piperidin-4-il) etoxi) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil pivalato

Al pivalato de clorometilo (18,22 g, 121 mmol) suspendido en agua (25 ml) se añadió azida de sodio (11,8 g, 182 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió y la capa orgánica se separó y se filtró a través de una almohadilla de MgSO4 para dar pivalato de azidometil bruto como un líquido claro (15,9 g). Este se usó sin más purificación. 4-(2-(3-pero-yn-1-iloxi) etil) piperidina-1-carboxilato de Tert-butil (182 mg, 0,65 mmol), pivalato de azidometil (102 mg, 0,65 mmol) y acetato de cobre (II) (2,4 mg, 0,013 mmol) se disolvieron en en terc-butanol (1 ml) y agua (1 ml) para dar una solución. Este fue tratado con L-ascorbato de sodio (26 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el t-BuOH, se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo (54 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (0,5 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (31 l, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título como la sal de clorhidrato(42 mg);

LC-MS: Rt 0,78 min; MS m / z 338 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 3: (E)-(5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin 4-il) etoxi) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil pivalato

(5-(2-(2-(piperidin-4-il) etoxi) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) clorhidrato de pivalato de metilo (42 mg, 0,13 mmol) y (E)-3-(2-((4-(trifluorometil) fenil-2H-tetrazol-2-il 5-metil) metil)) acrílico (Intermediario AB) (39 mg, 0,13 mmol) en EtOAc (0,5 ml) fueron tratados con 50% T3P® en acetato de etilo (110 µl, 0,19 mmol) y trietilamina (35 µl, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO a una concentración de 100 mg / ml. Este se purificó usando HPLC dirigida masa, utilizando una columna de XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 um y 40-80% de MeCN / 0,1% de TFA acuoso como eluyente. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron para dar el compuesto del título (35 mg);

LC-MS: RT 1,46 min, MS m / z 633,5 [M + H] +, Método 2minLowpHv03

Paso 4: (E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)etoxi)etil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona

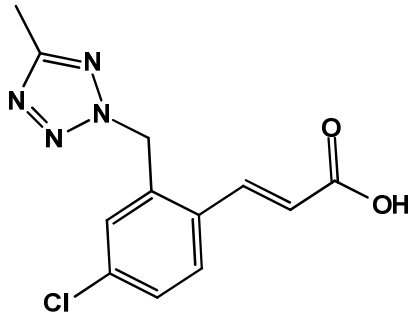
(E)-(5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acriloil) piperidin 4-il) etoxi) etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil pivalato (35 mg, 0,06 mmol) en EtOH (200 µl) se trató con hidróxido de sodio (83 µl, 0,17 mmol) para dar una solución amarilla. La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (1 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como una goma (3,4 mg).
LC-MS: Rt 1,48 min, MS m / z 517.4 [MH], Método 2minLowpHv03.

Preparación de los Intermedios

Intermediario A

Ácido (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol

5-metil-2H-tetrazol (77 g, 913 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (400 ml) a 0 °C usando un baño de hielo. Carbonato de potasio (168 g, 1.217 mmol) se añadió en porciones seguido por la adición gota a gota de 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (173 g, 608 mmol) en DMF (400 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y la suspensión resultante se recogió por filtración. El sólido se trituró con iso-hexano y el sólido no disuelto se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida dando un sólido blanco que se suspendió en agua y se agitó durante la noche. El producto se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título;

LCMS: Rt 1,15 min; MS m / z 289,0 [M + H] +; 2minLowpHv01

Paso 2: (E)-etil 3-(4-cloro-2-il-2-5-metil-2H-tetrazol) metil) fenil) acrilato

2-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 1) (15 g, 52,2 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,794 g, 2,61 mmol) y trietilamina (10,56 g, 104 mmol) se colocaron en un matraz con seca, desgasificada DMF (80 ml). Se añadió acrilato de etilo (7,83 g, 78 mmol) seguido de diacetato de paladio (0,586 g, 2,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró para eliminar cualquier paladio precipitado (también algunas sales insolubles). La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. Cuando se eliminó ~ 75% del disolvente, precipitó un sólido que se filtró recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,51 (1H, d de d), 6,59 (1H, d), 6,09 (2H, s), 4,20 (2H, q), 2,41 (3H, s), 1,26 (3H, t),

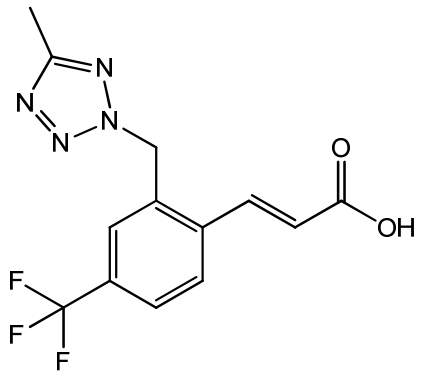
Paso 3: El (E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico

(E)-etil 3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato (8,75 g, 28.5mmol) se colocó en un matraz con EtOH (100 ml). Se añadió NaOH 2 M (57.1mL, 114 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El etanol se eliminó a vacío y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LCMS: Rt 0,99 min; MS m / z 279,2 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Intermediario AB

Ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil-4-(trifluorometil)) acrílico

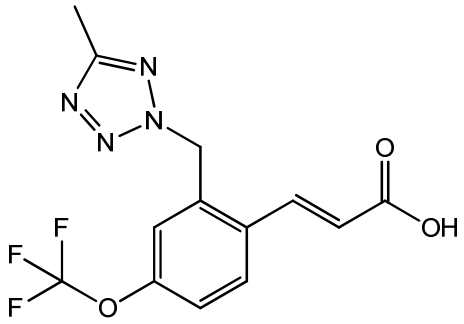


Paso 1: 2-(2-Bromo-5-(trifluorometil) bencil)-5-metil-2H-tetrazol,

A una solución agitada de 5-metil-2H-tetrazol (19,44 g, 231 mmol) en DMF (154 ml) a 10 °C en atmósfera de N2 se le añadió K_2CO_3 (42,6 g, 308 mmol). La suspensión resultante se enfrió a-2 ℃ (baño de hielo sal) y una solución de 2--1-bromo se añadió (bromometil)-4-(trifluorometil) benceno (49 g, 154 mmol) en DMF (66 ml) gota a gota durante 30 minutos manteniendo la T interna por debajo de 5 °C. Al completarse la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la suspensión blanca resultante se agitó durante la noche. Se añadió agua (400 ml) lentamente a la mezcla que después se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secó (MgSO4) y se concentró a vacío para dar un aceite incoloro. Al reposar un sólido cristalino blanco formado que se suspendió en un aceite incoloro. Se añadió Iso-hexano (150 ml) y la suspensión resultante se filtró y se lavó con iso-hexano (2 x 50 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar un aceite

incoloro. La purificación del aceite por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
LCMS: Rt 1,30 min; MS m / z 321,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 2: (E)-etil 3-(2-((4-(trifluorometil) fenil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrilato
A una solución agitada de 2-((trifluorometil) bencil-5-bromo-2)-5-metil-2H-tetrazol (paso 1) (17 g, 52,9 mmol) en DMF (76 ml) se añadió tri-o-tolilfosfina (0,806 g, 2,65 mmol) y trietilamina (14,76 ml, 106 mmol). La solución se de-gaseado por burbujeo de N2 a través durante 20 minutos. Pd (OAc) 2 (0,594 g, 2,65 mmol) y acrilato de etilo (8,66 ml, 79 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se calienta a 90 °C bajo N2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (150 ml) y EtOAc (250 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 250 ml), se secó (MgSO4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite naranja;
LCMS: Rt 1,36 min; MS m / z 341,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 3: (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil-4-(trifluorometil)) acrílico
A una solución agitada del crudo (E) etil 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometil) fenil) acrilato (paso 2) (18,02 g, asumir 53,0 mmol) en EtOH (212 ml) se añadió NaOH 2 M (79 ml, 159 mmol) lentamente. La solución de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío hasta un volumen de 100 ml y después se filtró. 5M HCl (38 ml) se añadió lentamente a ajustar el pH a 2 después de lo cual un sólido comenzó a cristalizar de la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para permitir la plena cristalización. La suspensión resultante se filtró, lavando la torta del filtro con 50% aq. EtOH (2 x 20 ml). El sólido se secó a vacío a 40 °C durante la noche para dar el compuesto del título;
LCMS: Rt 1,14 min; MS m / z 313,4 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Intermediario AC
Ácido (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil-4-(trifluorometoxi)) acrílico



Paso 1: 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometoxi) benceno

A una solución agitada de 2-metil-4--1-bromo (trifluorometoxi) benceno (disponible comercialmente) (0,125 ml, 0,784 mmol) en acetato de t-butilo (3,921 ml) se añadió NBS (147 mg, 0,823 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió a la suspensión de 2,2'-azobis (2-metilpropionitrilo) (6,44 mg, 0,039 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora, a continuación se enfrió a 70 °C y se deja durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de solución sat. $NaHCO_3$ (2 ml) y EtOAc (1 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución sat. $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 2-(2-Bromo-5-(trifluorometoxi) bencil)-5-metil-2H-tetrazol

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AB paso 1 mediante la sustitución de (bromometil)-4-(trifluorometil) benceno con 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometoxi) benceno-1-2-bromo;

LCMS: Rt 1,33 min; MS m / z 339,1 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 3: (E)-etil 3-(2-((4-(trifluorometoxi) fenil 5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) acrilato

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AB paso 2 mediante la sustitución de 2-(2-bromo-5-(trifluorometil) bencil)-5-metil-2H-tetrazol con 2-(2-bromo-5-(trifluorometoxi) bencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 2);

LCMS: Rt 1,43 min; MS m / z 357,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

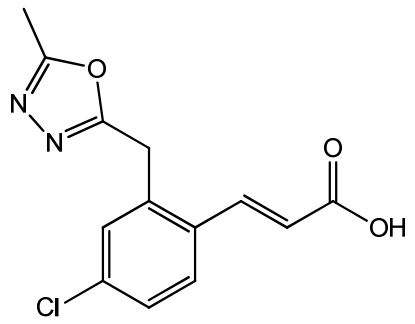
Paso 4: (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil-4-(trifluorometoxi)) acrílico

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario AB paso 3 mediante la sustitución de (E) etil 3-(2-(trifluorometil) fenil ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-) acrilato con (E) etil 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)-4-(trifluorometoxi) fenil) acrilato (paso 3);

LCMS: Rt 1,20 min; MS m / z 327,1 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Intermediario AD

(E)-3-(4-cloro-2-il-2-5-metil-1,3,4-oxadiazol) metil) fenil (() ácido acrílico



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Este procedimiento siguiente se llevó a cabo de acuerdo con Augustine et. al., Tetrahedron, 2009, 9989-9996.

A una solución agitada de ácido 2-bromo-5-clorofenilacético (disponible comercialmente) (500 mg, 2,004 mmol) y acetohidrazida (148 mg, 2,004 mmol) en EtOAc (4 ml) bajo N_2 se añadió Et3N (0,556 ml, 4,01 mmol) . La mezcla resultante se enfrió a 10 °C y T3P® (50% en EtOAc) (1,535 ml, 2,61 mmol) se añadió gota a gota durante 10 minutos manteniendo T interna por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con agua (2 ml) y se filtró, lavando con agua (2 ml) y EtOAc (2 x 2 ml). El sólido resultante se secó a vacío a 40 °C durante 2 h y luego se suspendió en EtOAc (4 ml). Et3N (0,556 ml, 4,01 mmol) se añadió seguido por T3P® (1,76 ml, 1,5 eq.) Y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió más trietilamina (0,28 ml, 1 eq.) Y T3P® (1,18 ml, 1 eq.) Y el calentamiento a reflujo se continuó durante un total de 40 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, EtOAc (10 ml) se añadió y la mezcla se lavó con agua (10 ml), se sentó. NaHCO3 (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

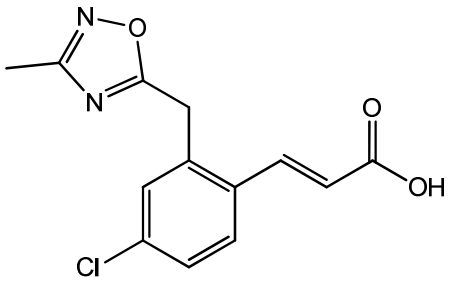
LCMS: Rt 1,05 min; MS m / z 289,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv03

Paso 2: (E)-etil 3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) fenil) acrilato

Una solución de 2-(2-bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (5 g, 17,39 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,265 g, 0,869 mmol) y trietilamina (4,85 ml, 34,8 mmol) en DMF (25 ml) se desgasificada por burbujeo de N_2 a través de la solución durante 20 minutos. Se añadieron acrilato de etilo (2,84 ml, 26,1 mmol) y Pd (OAc) 2 (0,195 g, 0,869 mmol) y la mezcla se calentó bajo N2 a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente se añadió y agua (50 ml) lentamente causando una suspensión

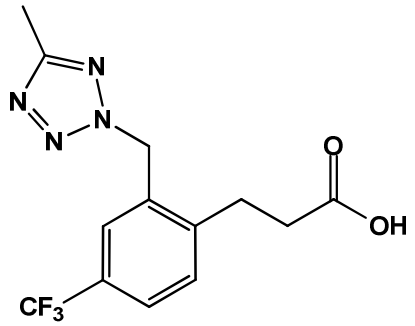
marrón a formarse. El enfriamiento adicional durante la noche, el sólido resultante se recogió por filtración, lavando el sólido con (3 x 20 ml) y secado al vacío a 40 °C durante 2 h para dar el compuesto del título;
LCMS: Rt 1,14 min; MS m / z 307,5 / 309,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Paso 3: (E)-3-(4-cloro-2-il-2-5-metil-1,3,4-oxadiazol) metil) fenil (() ácido acrílico
A una suspensión agitada de (E) etil 3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) fenil) acrilato (paso 2) (5,34 g, 17,4 mmol) en EtOH (69,6 ml) se añadió NaOH 2 M (43,5 ml, 87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El EtOH se eliminó a presión reducida y la suspensión acuosa se extrajo con TBME (2 x 40 ml) y después se acidificó mediante la adición de HCl 2 M (42 ml) a pH 3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido;
LCMS: Rt 0,91 min; MS m / z 377,5 [M-H]-: Método 2minLowpHv01

Intermediario AE
ácido (E)-3-(4-cloro-2-il-5-3-metil-1,2,4-oxadiazol) metil) fenil)acrílico



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al Intermediario AD mediante la sustitución de acetohidrazida (paso 1) con la oxima de acetamida;
LCMS: Rt 1,00 min; MS m / z 277,1 [M-H]-: Método 2minLowpHv01

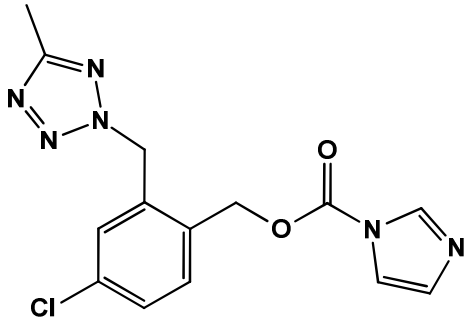
Intermediario AF
Ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)) 4-(trifluorometil) fenil) propanoico



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al Intermediario A, sustituyendo acrilato de etilo (paso 2) con dietilacetal de acroleína (Aldrich);
LCMS: Rt 1,12 min; MS m / z 315,5 [M-H]-: Método 2minLowpHv01

Intermediario AG

4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 1H-imidazol-1-carboxilato



Paso 1: Metil 4-cloro-2-metilbenzoato

4-cloro-2-metilbenzoico (25 g, 147 mmol) se colocó en un matraz con MeOH seco (250 ml). El ácido sulfúrico concentrado (15,62 ml, 293 mmol) se añadió lentamente a la suspensión y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla se repartió entre EtOAc y NaOH 1M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como un aceite dorado claro;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,39 (1H, d de d), 3,82 (3H, s), 2,50 (3H, s).

Paso 2: 2-(bromometil)-4-clorobenzoato

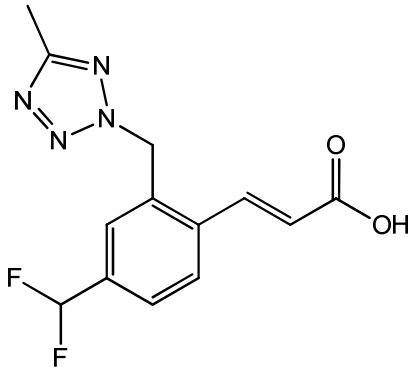
Metil 4-cloro-2-metilbenzoato de metilo (25,7 g, 139 mmol) se colocó en un matraz con acetato de t-butilo (400 ml). NBS (32,2 g, 181 mmol) se añadió seguido de AIBN (1,14 g, 6,96 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre

$MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 19: 1 iso-hexano: EtOAc. El material resultante se trituró en un volumen mínimo de hielo frío iso-hexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,57 (1H, d de d), 5,01 (2H, s), 3,89 (3H, s).
Paso 3: Metil 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzoato de metilo
2-(bromometil)-4-clorobenzoato (paso 2) (15 g, 56,9 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (100 ml) y se enfrió (baño de hielo). Se añadió 5-metil-2H-tetrazol (7,18 g, 85 mmol) seguido por carbonato de potasio (15,73 g, 114 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano: EtOAc proporcionó el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (1H, d), 7,63 (1H, d de d), 7,43 (1H, d), 6,18 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,43 (3H, s).
Paso 4: 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzoico
Se colocó ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzoato de metilo (paso 3) (5,50 g, 20,62 mmol) en un matraz con MeOH (100 ml)-metil 4-cloro-2. Se añadió NaOH 2 M (51,6 ml, 103 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.La MeOH se eliminó a vacío y la mezcla se acidificó con HCl 2M. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LCMS: Rt 0,95 min; MS m / z 253,4 [M + H] +; 2minLowpHv01
Paso 5: (4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) metanol
4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) benzoico (paso 4) (3,00 g, 11,87 mmol) se colocó en un matraz con THF (50 ml). Se añadió lentamente complejo de borano tetrahidrofurano (1 M en THF) (29,7 ml, 29,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 2M y stirrred durante 30 minutos La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc para dar el compuesto del título;
LCMS: Rt 0,88 min; MS m / z 239,4 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Paso 6: 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 1H-imidazol-1-carboxilato
(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) metanol (paso 5) (200 mg, 0,838 mmol) se colocó en un matraz con DMF (4 ml). Se añadió CDI (204 mg, 1,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla

resultante se utilizó como una solución madre de 4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil-1H imidazol-1-carboxilato de metilo en DMF y ningún análisis adicional se llevó a cabo.

Intermediario AH

Ácido-(E)-3-4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico



Paso 1: 1-Bromo-4-(difluorometil)-2-metilbenceno

DeoxoFluor® (bis (2-metoxietil) aminosulfur trifluoruro) (12,60 ml, 34,2 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-3-metilbenzaldehído (4 g, 20,10 mmol) en DCM (12 ml) y la resultante mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se ajustó el pH a 8-9 con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 50% acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,63 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,20 (1H, d de d), 6,60 (1H, t), 2,49 (3H, s).

Paso 2: 1-bromo-2-(bromometil)-4-(difluorometil) benceno

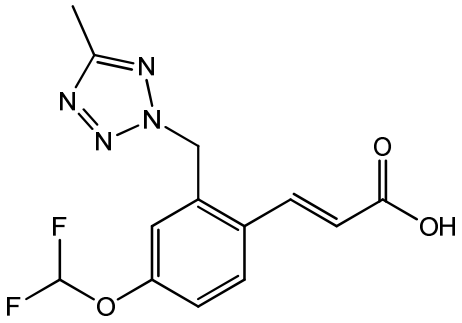
Una solución desgasificada de 1-bromo-2-(bromometil)-4-(difluorometil) benceno (Paso 1) (4 g, 18,10 mmol) y NBS (3,86 g, 21,72 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (81 ml) y acético ácido (34,6 ml) se bombeó a través de un reactor de flujo fotoquímica y se irradió con una lámpara de mercurio de media presión de 125W. La solución resultante se concentró a vacío y se disolvió en DCM (500 ml). La solución se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (200 ml), solución de tiosulfato de sodio

saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar un compuesto del título como un aceite marrón;
LC MS Rt 1,45 min; MS m / z [M-H]-296,8, Método 2minLowpH
Paso 3: 2-(2-bromo-5-(difluorometil) bencil)-5-metil-2H-tetrazol,
5-metil-2H-tetrazol (2,060 g, 24,51 mmol) se añadió a una mezcla de 1-2--bromo (bromometil)-4-(difluorometil) benceno (paso 2) (4,9 g, 16,34 mmol) y carbonato potásico (4,52 g, 32,7 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con éter (3 x 250 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro;
LC MS Rt 1,24 min; MS m / z [M+H]+ 303,1, 305,1, Método 2minLowpHv03
Paso 4: (E)-etil 3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato
El DMF desgasificado (5 ml) se añadió a una mezcla de 2-((difluorometil) bencil-5-bromo-2)-5-metil-2H-tetrazol (paso 3) (500 mg, 1,650 mmol), acetato de paladio (9,26 mg, 0,041 mmol) y tri (o-tolil) fosfina (25,1 mg, 0,082 mmol). Acrilato de etilo (0,270 ml, 2,474 mmol) Después se añadió seguido por trietilamina (0,460 ml, 3,30 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x25 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,30 min; MS m / z [M+H]+ 323,3, Método 2minLowpHv03
Paso 5: Ácido acrílico-(E)-3 4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil)
Una solución de hidróxido de litio (149 mg, 6,21 mmol) en agua (5,00 ml) se añadió a una solución de (E) etil 3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato (paso 4) (500 mg, 1,551 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a 5 ml y el pH se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro;

LC MS Rt 1,03 min; MS m / z [M+H]+ 295,2, Método 2minLowpHv03

Intermediario AI

Ácido-(E)-3-4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico



Paso 1: 1-bromo-4-(difluorometoxi)-2-metilbenceno

El hidróxido de potasio (9,00 g, 160 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-3-metilfenol (1,5 g, 8,02 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y agua (40,0 ml) y la solución se enfrió a-78 °C . La mezcla se calentó a 0 oC y dietil (bromodifluorometilo) fosfonato (2,85 ml, 16,04 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 0 oC durante 30 min después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y la capa acuosa se separó. La solución orgánica se lavó con agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,52 (1H, d), 7,04 (1H, d), 6,86 (1H, dd), 6,50 (1H, t), 2,42 (3H, s)

Paso 2: 1-bromo-2-(bromometil)-4-(difluorometoxi) benceno

Una solución desgasificada de 1-bromo-4-(difluorometoxi)-2-metilbenceno (paso 1) (4 g, 18,10 mmol) y NBS (1,279 g, 7,19 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (26,7 ml) y ácido acético (11,46 ml) se bombeó a través de un reactor de flujo fotoquímica y se irradió con una lámpara de mercurio de media presión de 125W. La solución resultante se concentró a vacío y se disolvió en acetato de etilo (500 ml). La solución se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (200 ml), solución de tiosulfato de sodio saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar un compuesto del título como un aceite marrón;

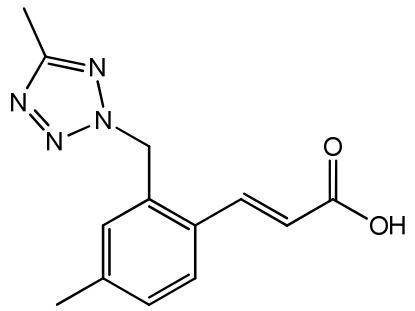
LC-MS: RT 1,41 min; [M+H]+ 314, Método 316 2minLowpH

Paso 3: 2-(2-Bromo-5-(difluorometoxi) bencil)-5-metil-2H-tetrazol,

5-metil-1H-tetrazol (0,373 g, 4,43 mmol) y carbonato de potasio (0,612 g, 4,43 mmol) se añadieron a una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-4-(difluorometoxi) benceno

(paso 2) (1,4 g, 4,43 mmol) en DMF (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se dejó reposar durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo;
LC MS Rt 1,26 min; [M+H]+ 319,1 321,1: Metod2minLowpHv03
Paso 4: (E)-etil 3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato
Acrilato de etilo (0,179 ml, 1,645 mmol) y acetato de paladio (12,31 mg, 0,055 mmol) se añadieron a una solución desgasificada de 2-((difluorometoxi) bencil-5-bromo-2)-5-metil-2H-tetrazol (paso 3) (350 mg, 1,097 mmol), tri-o-tolilfosfina (16,69 mg, 0,055 mmol) y trietilamina (0,306 ml, 2,194 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla resultante se calienta a 100 oC durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de 2 g de sílice 2,4,6-trimercaptotriazina. El filtrado se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,34 (1H, t), 7,27 (1H, s), 7,26 (1H, d), 6,54 (1H, d), 6,07 (2H, s), 4,95 (2H, q), 2,42 (3H, s), 1,26 (3H, t).
Paso 5: Ácido-(E)-3–(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil)fenil) acrílico
Solución de hidróxido de sodio 2M (1,005 ml, 2,010 mmol) se añadió a una solución de (E) etil 3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato en etanol (3 ml). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h brevemente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2M. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y se separaron las capas. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magensium, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,10 min; [M+H]+ 311,2 2minLowpHv03

Intermediario AJ
Ácido (E)-3-(4-Metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico



Paso 1: (2-Bromo-5-metilfenil) metanol

Se añadió una solución de complejo de borano THF 1 M en THF (13,95 ml, 13,95 mmol) gota a gota a una solución de ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (1 g, 4,65 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó con metanol seguido de ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para el compuesto del título como un sólido blanco;

LC MS Rt 1,13 min; MS m / z [M-18 + H] + 183,1, 185,1, Método 2minLowpHv03.

Paso 2: 1-bromo-2-(bromometil)-4-metilbenceno

Trifenilfosfina (1,565 mg, 5,97 mmol) se añadió a una solución de (2-bromo-5-metilfenil) metanol (paso 1) (800 mg, 3,98 mmol) y hexabromoacetone (1,057 mg, 1,989 mmol) en MeCN (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a 20% acetato de etilo en iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro;

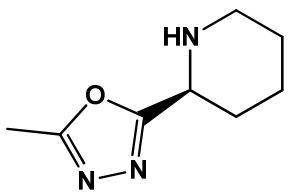
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,47 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,00 (1H, d), 4,59 (2H, s), 2,34 (3H, s)

Paso 3: 2-(2-Bromo-5-metilbencil)-5-metil-2H-tetrazol,

5-metil-2H-tetrazol (430 mg, 5,11 mmol) se añadió a una mezcla de 1-bromo-2-(bromometil)-4-metilbenceno (paso 2) (900 mg, 3,41 mmol) y carbonato de potasio (942 mg , 6,82 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.El de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice

eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro;
1.28min LC MS Rt; MS m / z [M+H]+ 267,1, 269,1, Método 2minLowpHv03
Paso 4: (E)-etil 3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol2-il-) metil) fenil) acrilato
DMF (3 ml) se añadió a una mezcla de 2-(2-bromo-5-metilbencil)-5-metil-2H-tetrazol (paso 3) (250 mg, 0,936 mmol), acetato de paladio (5,25 mg, 0,023 mmol) y tri (o-tolil) fosfina (14,24 mg, 0,047 mmol). Acrilato de etilo (0,153 ml, 1,404 mmol) Después se añadió seguido por trietilamina (0,261 ml, 1,872 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter (3x25 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de iso-hexano a acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC MS Rt 1,33 min; MS m / z [M+H]+ 287,2, Método 2minLowpHv03
Paso 5: ácido (E)-3-(4-Metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrílico
Solución de hidróxido de sodio 1 M (0,880 ml, 0,880 mmol) se añadió a una solución de (E) etil 3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acrilato (paso 4) (63 mg, 0,220 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró a 1 ml y se acidificó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío y para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora;
LC MS 1,03 min; MS m / z [M+H]+ 259,5, Método 2minLowpHv03

Intermediario B
(S)-2-metil-5-(piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: (S) terc-butil 2-(2-acetilhidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de metilo

El ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil) piperidina-2-carboxílico (2,00 g, 7,53 mmol) y acetohidrazida (0,681 g, 8,28 mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc (10 ml). DIPEA (3,94 ml, 22,58 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc) (6,59 ml, 11,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,70 (2H, d), 4,59 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,58 (3H, m), 1,39 (9H, 2), 1,30 (2H, m).

Paso 2: (S) terc-butil 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato

(S) terc-butil 2-(2-acetilhidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato (paso 1) (2,00 g, 7,01 mmol) se colocó en un matraz con DCM (75 ml). DIPEA (7,35 ml, 42,1 mmol) se añadió seguido por PS-PPh3 (5,13 g, 10,51 mmol) y hexacloroetano (4,98 g, 21,03 mmol). Después de agitar a 45 °C en durante 4 horas, la PS-PPh3 se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH 10: 1). Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite incoloro que cristalizó lentamente para dar el compuesto del título;

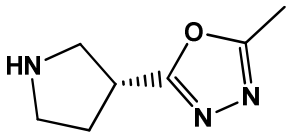
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,42 (1H, m), 3,89 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,12 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,41 (9H, 2), 1,38 (2H, m).

Paso 3: (S)-2-metil-5-(piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol

(S) terc-butil 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 2) (500 mg, 1,87 mmol) se colocó en un matraz con DCM (2 ml). Se añadió TFA (1,44 ml, 18,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con MP-carbonato (2 g, ~ 2,5 mmol / g de carga, de polímero macroporoso apoyado carbonato de hidrógeno). Después de remolinos durante 10 minutos el pH fue probado para asegurar todo el TFA había sido neutralizado. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. Sin purificación adicional.

Intermediario BA

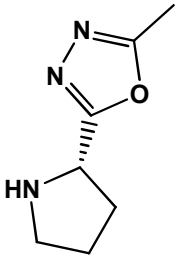
(R)-2-metil-5-(pirrolidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil) pirrolidina-3-carboxílico y acetohidrazida.

Intermediario BB

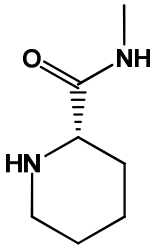
(S)-2-metil-5-(pirrolidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de Boc-L-Pro-OH y acetohidrazida.

Intermediario BC

(S)-N-metil-piperidina-2-carboxamida



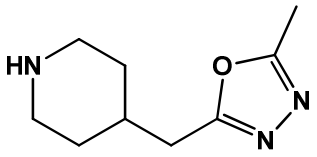
Paso 1: (S) terc-butil 2-(metilcarbamoil) piperidina-1-carboxilato

(S)-1-(terc-butoxicarbonil) piperidina-2-carboxílico (1,00 g, 4,36 mmol) y clorhidrato de metilamina (2,94 g, 43,6 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (3 ml). DIPEA (3,81 ml, 21,81 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en DMF) (5,09 ml, 8,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (1H, s), 4,48 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,60 (3H, d), 2,03 (1H, m), 1,51 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,22 (2H, m).
Paso 2: (S)-N-metil-piperidina-2-carboxamida
(S) terc-butilo se añadió 2-(metilcarbamoil) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 1) (700 mg, 2,89 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) .TFA (1,11 mL, 14,44 mmol) y la reacción mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite incoloro.
El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con MP-carbonato (5 g, 2,5 mmol ~ / g de carga, de polímero macroporoso apoyado carbonato de hidrógeno). Después de remolinos durante 10 minutos el pH fue probado para asegurar todo el TFA había sido neutralizado. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Sin purificación adicional.

Intermediario BD

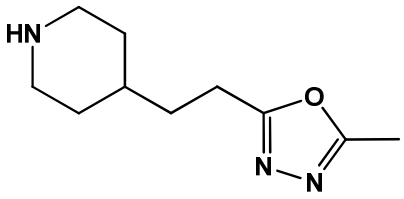
2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de 2-(1-(tert-butoxicarbonil) piperidin-4-il) acético y acetohidrazida;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,63 (1H, br s), 8,32 (1H, br s), 3,28 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,80 (2H, d), 2,43 (3H, s), 2,03 (1H, m), 1,81 (2H, m), 1,40 (2H, m).

BE Intermedio

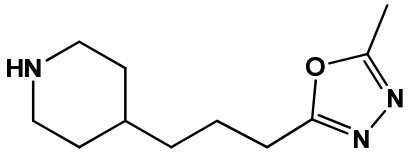
2-metil-5-(2-(4-il-piperidin) etil)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de 3-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) propanoico y acetohidrazida; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,10 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,63 (2H, m), 2,45 (3H, s), 1,72 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,47 (1H, m), 1,15 (2H, m).

Intermediario BF

2-metil-5-(3-(4-il-piperidin) propil)-1,3,4-oxadiazol



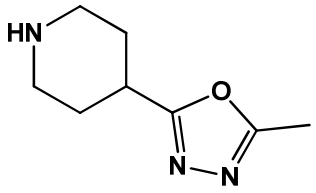
Paso 1: de terc-butilo 4-(4-(2-acetilhidrazinil)-4-oxobutil) piperidina-1-carboxilato 4-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) butanoico (comercialmente disponible) (2,00 g, 6,50 mmol) y acetohidrazida (0,588 g, 7,15 mmol) se colocaron en un matraz con EtOAc (10 ml). DIPEA (3,40 ml, 19,49 mmol) se añadió seguido por la adición lenta de T3P® (50% en EtOAc) (5,69 mL, 9,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para dar el compuesto del título.

Paso 2: 4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) propil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo 4-(4-(2-acetilhidrazinil)-4-oxobutil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (paso 1) (2,00 g, 6,11 mmol) se colocó en un matraz con DCM (75 ml). DIPEA (6,40 ml, 36,7 mmol) se añadió seguido por PS-PPh3 (4,36 g, 9,16 mmol) y hexacloroetano (4,34 g, 18,33 mmol). Después de agitar a 45 °C en durante 4 horas, la PS-PPh3 se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH 10: 1). Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título;

Paso 3: 2-metil-5-(3-(4-il-piperidin) propil)-1,3,4-oxadiazol
de terc-butilo Se colocó 4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) propil) piperidina-1-carboxilato (paso 2) (530 mg, 1,71 mmol) en un matraz con DCM (2 ml). Se añadió TFA (1,32 mL, 17,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con MP-carbonato (2 g, ~ 2,5 mmol / g de carga, de polímero

macroporoso apoyado carbonato de hidrógeno). Después de remolinos durante 10 minutos el pH fue probado para asegurar todo el TFA había sido neutralizado. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. Sin purificación adicional.
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,15 (muy amplio s), 3,12 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,70 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,70 (4H, m), 1,45 (1H, m), 1,28 (2H, m), 1,12 (2H, m).

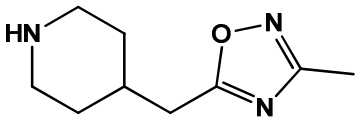
Intermediario BG
2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: 4-(2-acetilhidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
Se añadió T3P® (50% en acetato de etilo) (73,2 ml, 124 mmol) gota a gota a una solución de 1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-carboxílico (disponible comercialmente) (30 g, 113 mmol), acetohidrazida (9,20 g, 124 mmol) y DIPEA (59,2 ml, 339 mmol) en EtOAc (500 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para dar el compuesto del título.
LCMS: Rt 0,84 min; MS m / z 284 [M-H]-; Método 2minLowpHv03
Paso 2: 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
SMOPEX®-PPh3, 1 mmol / g (19,3 g, 19,28 mmol) se añadió a una solución de terc-butil 4-(2-acetilhidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 1) (5 g, 17,52 mmol), hexacloroetano (12,45 g, 52,6 mmol) y DIPEA (3,06 ml, 17,52 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y la resina se lavó con DCM (3 x 100 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc. Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título;
LC MS: Rt 1,03 min; MS m / z 268,5 [M + H] +; Método 2minLowpHv03
Paso 3: 2-metil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol
TFA (15 ml) se añadió cuidadosamente a una solución de terc-butil 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 2) (2,3 g, 8,60 mmol) en DCM

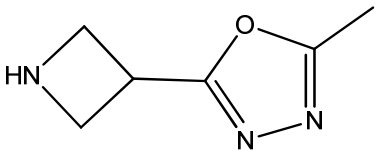
(15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.Toluene (30 ml) se añadió y la mezcla se concentró a vacío a una forma de una goma. Éter (100 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 1 h. El sólido blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con éter (2 x 50 ml) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,89 (1H, br s), 8,62 (1H, br s), 3,30 (3H, m), 3,07 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,89 (2H, m).

Intermediario BH
3-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario B los pasos 1-3 a partir de 2-(1-(tert-butoxicarbonil) piperidin-4-il) acético y (Z)-N'-hidroxiacetimidamida;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,62 (1H, br s), 8,31 (1H, br s), 3,28 (2H, m), 2,90 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,11 (1H, m), 1,82 (2H, m), 1,41 (2H, m).

Intermediario BI
2-(azetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: N'-acetil-1-benzhidrilazetidin-3-carbohidrazida
Al ácido 1-benzhidrilazetidin-3-carboxílico (preparado según la patente US2008 / 214815 A1, página 73 ejemplo 83) en DCM (10 ml) se añadió acetohidrazida (disponible comercialmente) y trietilamina (2,321 ml, 16,65 mmol) seguido de T3P® 50% en DMF (2,92 mL, 5,00 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. T3P® (50% en DMF) (2,92 ml, 5,00 mmol), se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por

cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 2-(1-Benzhidrilazetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

A la N'-acetil-1-benzhidrilazetidine-3-carbohidrazida (554 mg, 1,713 mmol) en DCM (8 ml) se añadió DIPEA (1,795 mL, 10,28 mmol), trifenilfosfina unida polímero (3 mmol / g de carga) (1,224 mg , 2,57 mmol) y hexacloroetano (1,217 mg, 5,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y la solución se filtró bajo vacío y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo;

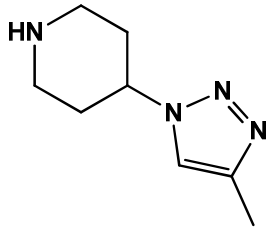
LC-MS: Rt = 0,77 min; [M+H]+ 306,2, Método 2minLowpH

Paso 3: 2-(azetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Para 2-(1-benzhidrilazetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (186 mg, 0,609 mmol) en etanol (5 ml) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (10%) (77 mg, 0,055 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (4 bar) a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se filtró a través de un cartucho de Celite® (2,5 g) seguido de un cartucho Isolute®SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Intermediario C

4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina



Paso 1: 4-((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 12,42 mmol) se colocó en un matraz con THF seco (25 ml) y se enfrió utilizando un baño de hielo. Se añadió trietilamina (2,60 ml, 18,63 mmol) se añadió seguido por la adición gota a gota de cloruro de mesilo (1,16 ml, 14,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C

durante 3 horas y después se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1M, se sentó. NaHCO3, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como un cristalino sólido blanquecino;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,81 (1H, m), 3,60 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,18 (2H, m), 1,90 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Paso 2: 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, terc-4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de butilo, 4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-metil-1H-1,2,3-triazol (357 mg, 4,30 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (5 ml). Se añadió hidruro de sodio (186 mg, 4,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió ((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato de metilo (paso 1) (1,00 g, 3,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas-terc-butil 4. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para proporcionar:

Paso 2a Producto: terc-butil 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 (1H, s), 4,60 (1H, m), 3,93 (2H, m), 2,98 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,03 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Producto Paso 2b: 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidin-1-carboxilato;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (1H, s), 4,62 (1H, m), 4,02 (2H, m), 2,92 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,01 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,42 (9H, s).

Producto Paso 2c: terc-butil 4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato;

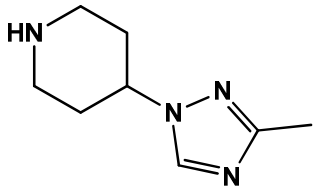
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (1H, s), 4,51 (1H, m), 4,08 (2H, m), 2,97 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,95 (2H, m), 1,87 (2H, m), 1,42 (9H, s).

Paso 3: 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina

Se colocó 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo metilo (paso Producto 2b) (120 mg, 0,45 mmol) en un matraz con DCM (0,5 ml). Se añadió TFA (0,347 ml, 4,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se trató con MP-carbonato (1 g, ~ 2,5 mmol / g de carga, de polímero macroporoso apoyado carbonato de hidrógeno). Después de remolinos durante 10 minutos el pH fue probado para asegurar todo el TFA había sido neutralizado. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título. Sin purificación adicional.

Intermediario CA

4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina



Paso 1: 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-5-metil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

3-metil-1H-1,2,4-triazol (375 mg, 4,51 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (5 ml). Se añadió hidruro de sodio (195 mg, 4,89 mmol) y la RM se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 4-((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato de de terc-butilo (Intermediario C, paso 1) (1,00 g, 3.58mmol) y luego se añadió y la RM se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para proporcionar:

Paso Producto 1a: 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (1H, s), 4,48 (1H, m), 4,01 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,99 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Paso 1b Producto: 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

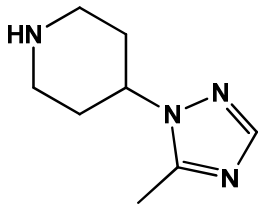
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,79 (1H, s), 4,45 (1H, m), 4,02 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,41 (3H, s), 1,82 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,41 (9H, s).

Paso 2: 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C paso 3 utilizando 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título.

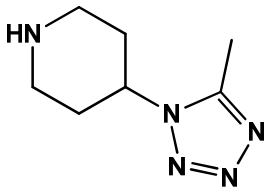
Intermediario CB

4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina



Paso 1: 4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
y 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-5-metil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
Véase le intermediario CA (paso 2)
Paso 2: 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina
El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C paso 3 utilizando 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario CC
4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina



Paso 1: 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
y 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
5-metil-2H-tetrazol (181 mg, 2,15 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (5 ml). Se añadió hidruro de sodio (93 mg, 2,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió ((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato de metilo (Intermediario C, paso 1) (500 mg, 1,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas-terc-butil 4. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para proporcionar:
Producto Paso 1a: 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,50 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,03 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,18 (2H, m), 1,88 (2H, m), 1,41 (9H, s).
Producto Paso 1b: 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

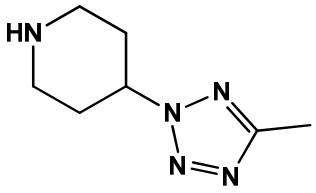
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,65 (1H, m), 4,08 (2H, m), 2,93 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,01 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,43 (9H, s).

Paso 2: 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina

El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C paso 3 utilizando 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butil para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario CD

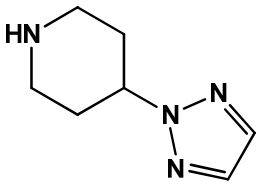
4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C mediante la sustitución de 4-metil-1H-1,2,3-triazol (paso 2) con 5-metil-2H-tetrazol. Se aislaron dos productos en este paso; 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. 4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo fue tomada para el paso 3.

Intermediario CE

4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina

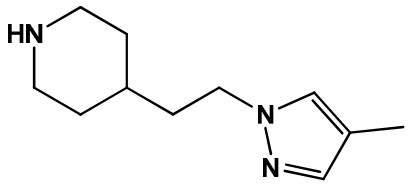


Paso 1: 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
y 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

1,2,3-triazol (148 mg, 2,15 mmol) se colocó en un matraz con DMF seco (5 ml). Se añadió hidruro de sodio (93 mg, 2,33 mmol) y la RM se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió ((metilsulfonil) oxi) piperidina-1-carboxilato (Intermediario C, paso 1) (500 mg, 1,79 mmol) y la RM se agitó a 100 °C durante 4 horas-terc-butil 4. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el

disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para proporcionar:
Paso Producto 1a: terc-butil 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (1H, s), 4,73 (1H, m), 3,97 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,41 (9H, s).
Paso 1b Producto: terc-butil 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de etilo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (1H, s), 7,73 (1H, s), 4,73 (1H, m), 4,07 (2H, m), 2,93 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,41 (9H, s).
Paso 2: 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina
El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario C paso 3 utilizando terc-butil 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario CF
4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina



Paso 1: 4-(2-((metilsulfonil) oxi) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
4-(hidroxietil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (disponible comercialmente) (1,00 g, 4,36 mmol) se colocó en un matraz con THF seco (10 ml) y se enfrió utilizando un baño de hielo. Se añadió trietilamina (0,53 g, 5,23 mmol) se añadió seguido de la adición gota a gota de cloruro de mesilo (0,60 g, 5,23 mmol). Después de agitar a 0 ° C durante 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y se sentó. NaHCO3. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,23 (2H, t), 4,02 (1H, m), 3,91 (2H, m), 3,18 (3H, s), 2,69 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,60 (2H, t), 1,40 (9H, s), 1,00 (2H, m).
Paso 2: 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
4-(2-((metilsulfonil) oxi) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (paso 1) (500 mg, 1,70 mmol) y 4-metil-1H-pirazol (168 mg, 2,04 mmol) se colocaron en un frasco con DMF seco (5 ml). Se añadió carbonato potásico (471 mg, 3,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$,

se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con-iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) para dar el compuesto del título;

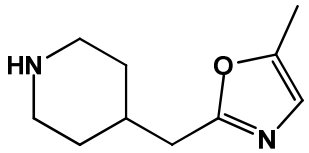
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (1H, s), 7,20 (1H, s), 4,05 (2H, t), 3,90 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,69 (2H, t), 1,62 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,31 (1H, m), 1,00 (2H, m).

Paso 3: 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina

de terc-butilo 4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il) etil) piperidina-1-carboxilato de metilo (280 mg, 0,954 mmol) se colocó en un matraz con MeOH seco (1 ml). Se añadió HCl 4 M / dioxano (1,19 mL, 4,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.El se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario CG

5-metil-2-(piperidin-4-ilmetil) oxazol



Paso 1: 4-(2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil) piperidin-4-il) acético (2,00 g, 8,22 mmol) y 2-aminopropan-1-ol (3,09 g, 41,1 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (10 ml). Se añadió T3P® (50% en DMF) (9,60 ml, 16,44 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y se sentó. $NaHCO_3$. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que cristalizó lentamente;

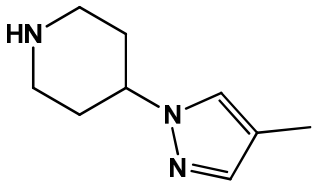
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (1H, t), 3,90 (2H, m), 3,84 (2H, d), 3,10 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,02 (2H, d), 1,82 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,00 (2H, m).

Paso 2: 4-((2-il-5-metiloxazol) metil) piperidina-1-carboxilato de de terc-butilo

4-(2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino) etil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 5,35 mmol) se colocó en un matraz con DCM seco (50 ml). Se añadió cloruro de oro (III) (0,325 g, 1,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.El mezcla resultante se repartió entre DCM y se sentó. $NaHCO_3$. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente

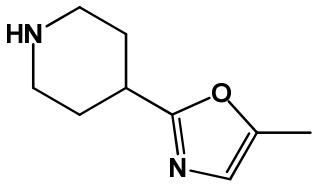
se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc para dar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,70 (1H, s), 3,90 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,60 (2H, d), 2,28 (3H, s), 1,88 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,09 (2H, m).
Paso 3: 5-metil-2-(piperidin-4-ilmetil) oxazol
4-((5-metiloxazol-2-il) metil) piperidina se colocó-1-carboxilato de terc-butilo (paso 2) (400 mg, 1,43 mmol) en un matraz con DCM seco (5 ml). Se añadió TFA (1,00 mL, 12,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,60 (1H, ancho s), 8,23 (1H, ancho s), 6,72 (1H, s), 3,28 (2H, m), 2,88 (2H, m), 2,69 (2H, d), 2,25 (3H, s), 2,00 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,38 (2H, m).

Intermediario CH
4-(4-metil-1H-pirazol-1-il) piperidina



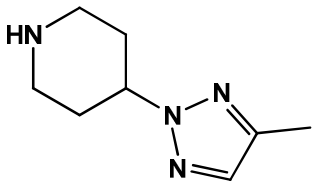
El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario CF partir de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

Intermediario CI
5-metil-2-(piperidin-4-il) oxazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario CG partir de ácido 1-(terc-butoxicarbonil) piperidina-4-carboxílico y prop-2-in-1-amina;

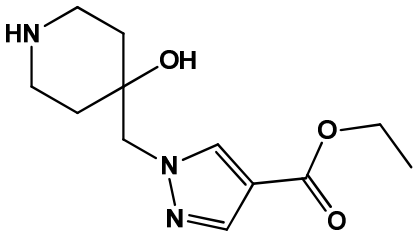
Intermediario CJ
4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermediario C paso 2) mediante un método similar al Intermediario C paso 3 ;

Intermediario D

1-((4-hidroxipiperidin-4-il) metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Paso 1: 4-((1-il-1H-pirazol) metil 4-(etoxicarbonil))-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

1-oxa-6-azaespiro [2,5] octano-6-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,69 mmol) y etil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo (0,789 g, 5,63 mmol) se colocaron en un matraz con DMF seco (10 ml). Se añadió carbonato potásico (1,296 g, 9,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título; LC-MS Rt = 1,02 min; [M+H]+ 354,5; Método 2minLowpHv03

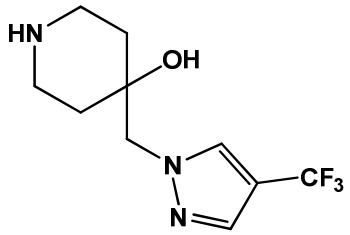
Paso 2: 1-((4-hidroxipiperidin-4-il) metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

de 4-((4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il) metil)-4-se colocó hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (paso 1) (1,50 g, 4,24 mmol) en un matraz con EtOH seco (5 ml). Se añadió HCl 4 M en dioxano (5,31 mL, 21,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,90 (1H, ancho s), 8,58 (1H, ancho s), 8,28 (1H, s), 7,89 (1H, s), 4,22 (2H, q), 4.18 (2H, s), 3,58 (1H, s), 3,10 (2H, m), 2,99 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,51 (2H, m), 1,25 (3H, t).

Intermediario DA

4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il) metil) piperidin-4-ol

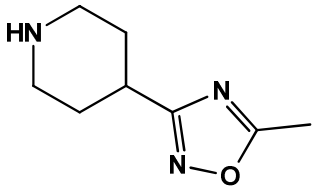


El compuesto del título se preparó por un método similar al producto Intermediario D mediante la sustitución de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (paso 1) con 4-(trifluorometil)-1H-pirazol;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,93 (1H, ancho s), 8,62 (1H, ancho s), 8,31 (1H, s), 7,92 (1H, s), 4,22 (2H, s), 3,59 (1H, s), 3,11 (2H, m), 2,99 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,52 (2H, m).

Intermediario E

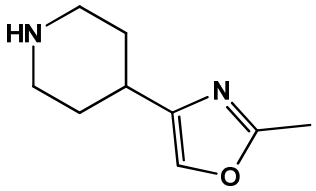
5-metil-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol



El compuesto del título está disponible comercialmente como la sal de clorhidrato.

Intermediario F

2-metil-4-(piperidin-4-il) oxazol



Paso 1: 4-(2-bromoacetil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-acetilpiperidina 1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 8,80 mmol) se colocó en un matraz con THF seco (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a-78 °C y litio bis (trimetilsilil) amida (1 M en tolueno) (9,24 ml, 9,24 mmol) se añadió lentamente durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a-78 °C durante 1 hora. Cloruro de trimetilsililo (1,24 ml, 9,68 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y volvió a enfriar a-78 °C. Bromo (0,453 ml, 8,80 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó volver a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una mezcla de 10% de tiosulfato de sodio (20 ml) y se sentó. de cloruro de amonio (20 ml). La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color marrón claro sólido;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,42 (2H, s), 3,82 (2H, m), 2,70 (3H, m), 1,72 (2H, m), 1,30 (9H, s), 1,22 (2H, metro).

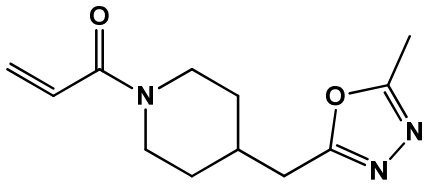
Paso 2: 2-metil-4-(piperidin-4-il) oxazol

4-(2-bromoacetil) piperidina-1-carboxilato de de terc-butilo (paso 1) (500 mg, 1,63 mmol) y acetamida (1929 mg, 32,7 mmol) se colocaron en un matraz y se calienta a 130 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en EtOAc (50 ml) y la susepsion resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,63 (1H, ancho s), 8,39 (1H, ancho s), 7,78 (1H, s), 3,30 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,02 (2H, m), 1,69 (2H, m).

Intermediario G

1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona

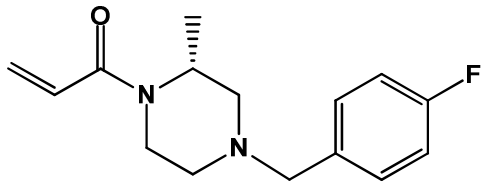


2-metil-5-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario BD) (6,00 g, 14,66 mmol) y trietilamina (7,42 g, 73,3 mmol) se colocaron en un matraz con DCM seco (100 ml) y se enfrió utilizando un baño de hielo. Se añadió cloruro de acriloilo (1,59 g, 17,59 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con

agua y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite naranja. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano / (EtOAc: MeOH-10: 1) proporcionando el compuesto del título como un aceite dorado;
LC-MS Rt = 0,73 min; [M+H]+ 236,2; Método 2minLowpHv03

Intermediario GA

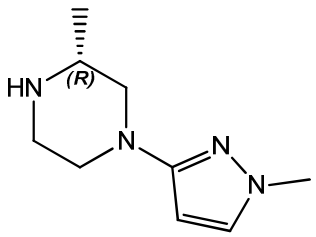
(R)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metil-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona



Paso 1: (R)-1-(4-fluorobencil)-3-metilpiperazina
(R)-2-metilpiperazina (15,5 g, 155 mmol) y 1-(clorometil)-4-fluorobenceno (23,49 g, 162 mmol) se colocaron en un matraz con MeOH seco (250 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (39 g, 464 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sales se separaron por filtración. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido resultante se calentó a reflujo en solución caliente EtOAc.The / suspensión se filtró en caliente para eliminar más sales y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró en iso-hexano y el sólido se eliminó por filtración. El licor madre se concentró al vacío y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título.
Paso 2: (R)-1-(4-(4-fluorobencil)-2-metil-piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(4-gluorobenzil)-3-metilpiperazina (paso 1) y cloruro de acriloilo usando un método similar al Intermediario G.

Intermediario H

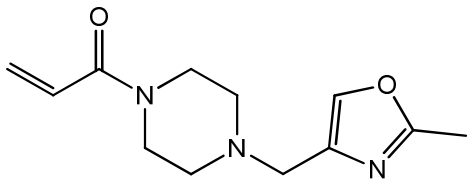
(R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il) Piperazina



Paso 1: (R) 2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Diciclohexilfosfino2'4'6'triisopropil bifenilo (11,46 mg, 0,024 mmol) y tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (22,01 mg, 0,024 mmol) en DME (1 ml) se agitó durante 3 minutos. En un matraz de fondo redondo separado 10 ml, terc-butóxido sódico (64,7 mg, 0,673 mmol) y 3-yodo-1-metil-1H-pirazol (0,052 ml, 0,481 mmol) se mezclaron en DME (1 ml) para dar una suspensión blanca. A esta mezcla se añadió la suspensión de catalizador seguido de terc-butóxido sódico (64,7 mg, 0,673 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera saturada (30 ml). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja oscuro.
Paso 2: Piperazina (R)-3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)
(R) 2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (73 mg, 0,260 mmol) en DCM (3 ml) se trató con TFA (1 mL, 12,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se aplicó a una columna Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH para dar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,15 (1H, s), 5,62 (1H, s), 3,76 (3H, s), 3,59 (1H, m), 3,51 (1H, m), 2,90-3,10 (3H, m), 2,70 (1H, m), 2,32 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,10 (3H, d).

Intermediario IA

1-(4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona

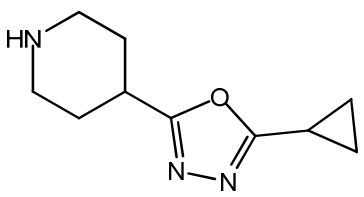


Paso 1: 4-((4-il-2-metiloxazol) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo
Triacetoxiborohidruro de sodio (2,29 g, 10,80 mmol) se añadió a una solución de terc-butilo piperazina-1-carboxilato de etilo (1,68 g, 9,00 mmol) y 2-metiloxazol-4-carbaldehído (1,00 g, 9,00 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) y la mezcla se se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró a vacío para 5 ml y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del producto

bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% (10% de MeOH en EtOAc) en iso-hexano proporcionó el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (1H, s), 3,35 (2H, s), 3,28 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,32 (4H, m), 1,40 (9H, s).
Paso 2: 2-metil-4-(piperazin-1-ilmetil) oxazol
TFA (2 ml) se añadió a una solución de 4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (paso 1) (850 mg, 3,02 mmol) en DCM (20 ml) y se la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró a vacío, el residuo se disolvió en DCM y se concentró a vacío y se trituró con éter para dar el compuesto del título como una sal de ditrifluoroacetato.
Paso 3: 1-(4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazin-1-il) prop-2-en-1-ona
Se añadió cloruro de acriloilo (0,262 mL, 3,23 mmol) gota a gota a una solución de 4--2-metil (piperazin-1-ilmetil) oxazol (paso 2) (1,1 g, 2,69 mmol) y TEA (1,873 ml, 13,44 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las soluciones acuosas se combinaron, se saturó con cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH al 10% en DCM utilizando la configuración predeterminada del instrumento. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo;
^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,44 (1H, s), 6,47 (1H, dd), 6,29 (1H, dd), 5,70 (1H, dd), 3,75 (2H, m), 3,62 (1H, m) , 3,47 (2H, s), 2,53 (4H, m), 2,47 (3H, s)

Intermediario IB

2-ciclopropil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: 4-(2-(ciclopropanocarbonil) hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Al ácido ciclopropanocarboxílico (disponible comercialmente) (0,164 ml, 2,055 mmol) y 4-(hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (disponible comercialmente) (500 mg, 2,055 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (1,432 mL, 10,28 mmol) seguido de T3P® (50% en DMF) (1,440 ml, 2,466 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

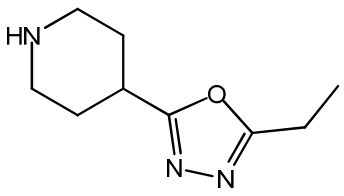
Al 4-(2-(ciclopropanocarbonil) hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butil (593 mg, 1,904 mmol) en THF (10 ml) se añadió reactivo de Burgess (1,135 mg, 4,76 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera y se secó usando una fase columna de separación. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se usó en la siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: 2-ciclopropil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol

Al 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (593 mg, 2,021 mmol) en DCM (7 ml) se añadió TFA (1,869 ml, 24,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermediario IC

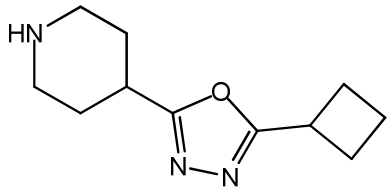
2-etil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario IB a partir de ácido propiónico y 4-(hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (disponible comercialmente);
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 3,59 (1H, br), 3,00-2,91 (3H, MULT), 2,81 (2H, q), 2,58 (2H, t), 1,88 (2H, br d), 1,57 (2H, q), 1,24 (3H, t).

Intermediario ID

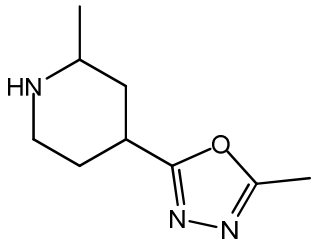
2-ciclobutil-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



El compuesto del título se preparó por un método similar al Intermediario IB a partir del ácido ciclobutanocarboxílico y 4-(hidrazinecarbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Intermediario J

2-metil-5-(2-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol



Paso 1: 2-metilpiperidina-4-carboxilato de metilo
Al metil 2-cloro-6-metilisonicotinato (1 g, 5,39 mmol) en etanol (10,78 ml) se añadió catalizador de Nishimura (0,052 g, 0,108 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 18 h. Se añadió catalizador de Nishimura adicional (100 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un cartucho de Celite® (10 g) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,87 (1H, br), 3,63 (3H, s), 3,25 (1H, br d), 3,1 (1H, mult br), 2,86 (1H, t), 2,68 (1H, t), 1,99 (2H, t), 1,67 (2H, t), 1,67 (1H, q), 1,47 (1H, q), 1,24 (3H, d).

Paso 2: 1-terc-butil 4-metil-2-metilpiperidina-1,4 dicarboxilato

Al 2-metilpiperidina-4-carboxilato de metilo (8,7 g, 44,9 mmol) en DCM (96 ml) y metanol (16,04 ml) se añadió trietilamina (8,14 ml, 58,4 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en una baño de hielo. Dicarbonato de di-terc-butilo (14,60 ml, 62,9 mmol) seguido por trietilamina (8,14 ml, 58,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.

A la mezcla de reacción se le añadió HCl 0,1 M y la porción acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre un fueron de separación de fases de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y la porción orgánica se lavó con exceso de agua, salmuera, se secó sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Paso 3: 1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpiperidina-4-carboxílico

Para 4-metil-2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1 terc-butilo (12,28 g, 47,7 mmol) en THF (250 ml) se añadió hidróxido de litio 2M (71,6 ml, 143 mmol) y la mezcla se agitó a la habitación temperatura durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con DCM y la fase acuosa se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El producto se extrajo utilizando DCM y los extractos orgánicos se secaron sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Paso 4: 4-(2-acetilhidrazinecarbonil)-2-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

T3P® 50% en DMF (2,504 ml, 4,29 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-piperidina-4-carboxílico (1 g, 3,57 mmol), acetohidrazida (disponible comercialmente) (0,265 g, 3,57 mmol) y trietilamina (1,993 ml, 14,30 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano seguido de metanol en EtOAc (10%) proporcionó el compuesto del título.

Paso 5: 2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Al 4-(2-acetilhidrazinecarbonil)-2-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 2,61 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (2,73 ml, 15,63 mmol), trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol / g de carga) (1861 mg, 3,91 mmol) y hexacloroetano (1,850 mg, 7,82 mmol). La reacción se calentó a 45 °C durante 4 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró bajo vacío. El disolvente se eliminó a presión

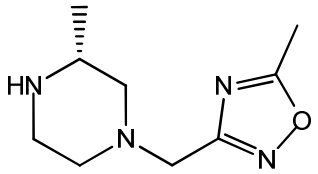
reducida. Al residuo se le añadió DCM y la porción orgánica se lavó con HCl 1M, se secó sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título.

Paso 6: 2-metil-5-(2-metilpiperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol

Al 2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (620 mg, 2,204 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2,037 ml, 26,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute ® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermediario K

(R)-5-metil-3-((3-metil-piperazin-1-il) metil)-1,2,4-oxadiazol



Paso 1: (R) 4-(cianometil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al (R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,497 mmol) en THF (10 ml) se añadió tetrametilguanidina (0,458 ml, 3,62 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió bromoacetonitrilo (0,209 ml, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc y agua. La porción orgánica se lavó con exceso de agua, salmuera, se secó sobre una fase de separación de la columna y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: (R) 4-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butil

Para (R)-4-(cianometil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butil (250 mg, 1,045 mmol) en metanol (10 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (123 mg, 1,776 mmol) seguido de tetrametilguanidina (0,225 ml, 1,776 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 4 h. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina adicional (123 mg, 1,776 mmol) y tetrametilguanidina (0,225 ml, 1,776 mmol) y se continuó calentando a 70 °C durante otras 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió

EtOAc. La porción orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre una fase de separación de columna y el el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Paso 3: (R, Z) 4-(2-(acetoxiimino)-2-aminoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butil

Se añadió T3P® (50% en DMF) (0,617 ml, 1,057 mmol) gota a gota a una solución de (R)-4-(2-(hidroxiamino)-2-iminoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0,881 mmol), ácido acético (0,050 ml, 0,881 mmol) y trietilamina (0,614 ml, 4,41 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se vertió en EtOAc y se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se usó sin purificación adicional.

Paso 4: (R) 2-metil-4-((1,2,4-oxadiazol-3-il-5-metil) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butil

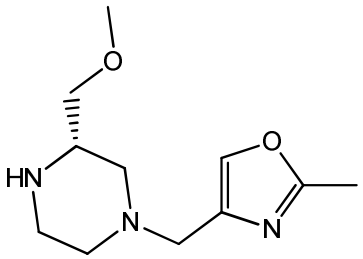
Para (R, Z)-4-(2-(acetoxiimino)-2-aminoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butil (277 mg, 0,881 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió una espátula de molecular tamices y la mezcla resultante se calentó usando radiación de microondas a 120 °C durante 4 h. Los tamices moleculares se separaron por filtración en vacío y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Paso 5: (R)-5-metil-3-((3-metil-piperazin-1-il) metil)-1,2,4-oxadiazol

Para (R) terc-butil-2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metil) piperazina-1-carboxilato (119 mg, 0,402 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,371 ml, 4,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida y el producto bruto se utilizó sin purificación adicional.

Intermediario L

(S)-4-((1-il-piperazin) metil 3-(metoximetil))-2-metiloxazol



Paso 1: (S) 2-(hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Al se añadió 2-(hidroximetil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,462 mmol) en MeOH (3 ml) y ácido acético (0,300 ml) (S) 2-metiloxazol-4-carbaldehído (disponible en el comercio) (77 mg, 0,694 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadió 2-picolina borano (78 mg, 0,740 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Paso 2: (S) 2-(metoximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

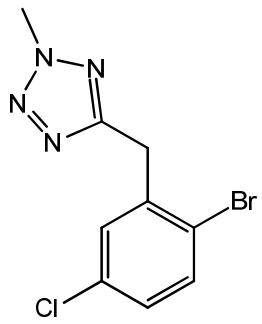
Al (S)-2-(hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (111 mg, 0,356 mmol) hidruro de sodio se añadió a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno (17,11 mg, 0,428 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos. Se añadió yodometano (0,027 ml, 0,428 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 72 h. EtOAc se añadió a la mezcla de reacción y la porción orgánica se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se secó sobre una fase de separación de la columna. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: (S)-4-((1-il-piperazin) metil 3-(metoximetil))-2-metiloxazol

Para (S) terc-butil-2-(metoximetil)-4-(((2-metiloxazol-4-il) metil) piperazina-1-carboxilato (90 mg, 0,277 mmol) se añadió TFA en DCM (3 ml) 0,256 ml, 3,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de NH_3 2M en MeOH. Las fracciones de amoniaco metanólico se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermediario M

5-(2-Bromo-5-clorobencil)-2-metil-2H-tetrazol



Paso 1: 2-(2-Bromo-5-clorofenil) acetonitrilo

KCN (0,275 g, 4,22 mmol) se añadió a una mezcla de 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (1 g, 3,52 mmol) en DMF (4 ml) y agua (4,00 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en iso-hexano para dar el producto del título como un sólido blanco.

Paso 2: 5-(2-Bromo-5-clorobencil)-2H-tetrazol

2-(2-Bromo-5-clorofenil) acetonitrilo (paso 1) (100 mg, 0,434 mmol), clorhidrato de trietilamina (71,7 mg, 0,521 mmol) y NaN_3 (33,8 mg, 0,521 mmol) se combinaron en tolueno (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, HCl 1 M (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se añadieron y se continuó agitando durante 30 min. Las capas resultantes se separaron y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se concentraron a vacío. Se añadió NaOH 2 M (20 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó con HCl conc. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó en la estufa de vacío para dar el compuesto del título;

LC MS: Rt 0,93 min; MS m / z 273,0, 275,0, 277,1 [M + H] +; Método 2minLowpHv01 LISTEAN1-007-EXP026-2 se registró como NVP-AFQ926-NX-3.

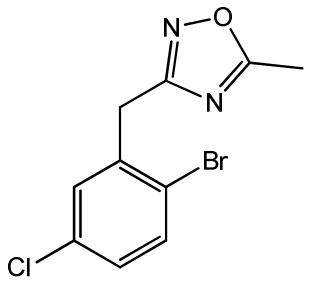
Paso 3: 5-(2-Bromo-5-clorobencil)-2-metil-2H-tetrazol,

El siguiente procedimiento se llevó a cabo de acuerdo con Bioorganic y química medicinal 19, 19, 2.011, 5749:

MeI (0,022 ml, 0,358 mmol) se añadió cuidadosamente a una solución de 5-(2-bromo-5-clorobencil)-2H-tetrazol (89 mg, 0,325 mmol) y trietilamina (0,054 ml, 0,390 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche.La mezcla de reacción se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo cromatografía sobre sílice con elución de EtOAc en iso-hexano para dar el producto del título como un sólido blanco.
LC MS; Rt 1,18 min; MS m / z 287,4, 289,4, 291,4 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Un segundo regioisómero se aisló también:
5-(2-Bromo-5-clorobencil)-1-metil-2H-tetrazol
LC MS: Rt 1,00 min; MS m / z 287,3, 289,3, 291,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Intermediario N

3-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol



Paso 1: (Z)-2-(2-Bromo-5-clorofenil)-N'-hidroxiacetimidamida
(Preparado de acuerdo con J. Med Chem 2.008, 51 (11), 3.182-3.193):
$NH_2OH.HCl$ (102 mg, 1,464 mmol) se añadió a una mezcla que comprende 2-(2-bromo-5-clorofenil) acetonitrilo (Intermediario M, Paso 1) (250 mg, 1,085 mmol) y K_2CO_3 (150 mg, 1,085 mmol) en EtOH (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se inactivó con solución de HCl 1 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un compuesto del título como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente paso sin purificación adicional;
LC MS: Rt 0,51 min; MS m / z 263,1, 265,1, 267,1 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Paso 2: (Z)-N'-acetoxi-2-(2-bromo-5-clorofenil) acetimidamida
Se añadió cloruro de acetilo (0,026 ml, 0,361 mmol) gota a gota a una solución de (Z)-2-(2-bromo-5-clorofenil)-N'-hidroxiacetimidamida (95 mg, 0,361 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,361 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar una goma. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo en iso-hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo;
LCMS: Rt 0,96 min; MS m / z 305,1, 307,0, 309,0 [M + H] +; Método 2minLowpHv01
Paso 3: 3-(2-Bromo-5-clorobencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol
Una mezcla que comprende (Z)-N'-acetoxi-2-(2-bromo-5-clorofenil) acetimidamida (paso 2) (56 mg, 0,183 mmol) y hexacloroetano (130 mg, 0,550 mmol) en AcOH (2 ml) se agitó brevemente y se calentó en el uso de radiación de microondas durante 1 hora a 100 ° C. Se añadió una porción adicional de hexacloroetano (43 mg, 0,183 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 1 hora a 100 ° C. Se añadió tolueno (20 ml) y la mezcla se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo en isohexano dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo;
LC MS: Rt 1.20min; MS m / z 287,3, 289,3, 291,3 [M + H] +; Método 2minLowpHv01

Datos biológicos:

Los compuestos de la invención son adecuados como inhibidores de ATX y pueden ser probados en los siguientes ensayos.

Reactivos – el LPC (oleoil (18:1)) se adquirió de Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL) y se solubilizaron en metanol a 20 mM. Amplex Red se obtuvo de Invitrogen Life Technologies (Paisley, Reino Unido) y se disolvió en DMSO a 10 mM. Colina oxidasa y peroxidasa de rábano picante (HRP) se obtuvieron de Sigma Aldrich (Dorset, UK) y se disolvieron en HBSS a 20 U / ml y 200 U / ml, respectivamente. Todos los reactivos se almacenaron a-20 ℃ en alícuotas de un solo uso. Todas las mediciones experimentales se realizaron en tampón de ensayo compuesto inmediatamente antes del uso (HBSS, 0,01% de BSA esencialmente graso ácido libre).

Proteína-Recombinante humana ATX se preparó a Novartis (Basilea, CH) en una preparación de células de riñón embrionario humano (HEK), y se almacenó en alícuotas de un solo uso de 26 mg / ml (26 mM) existencias almacenadas a-80 ℃.

Método-Todas las mediciones experimentales se realizaron en placas negras de poliestireno de 384 pozos (bajo volumen, de fondo redondo, Corning (3676)). se utiliza PerkinElmer EnVision (Fluorescencia Intensidad / Absorbancia monocromador) o

Tecan Infinito 200 PRO lector de placas de serie para detectar cambios en la intensidad de fluorescencia.

La evaluación de la inhibición ATX-Actividad ATX se determinó por medición de colina liberado en las reacciones que contienen ATX (10 nM), colina oxidasa (0,1 U / ml), HRP (100 U / ml), rojo Amplex (50 mM) y LPC 18: 1 (10 mM). Los compuestos de la invención se prepararon como 10 puntos de diluciones en serie de 1 M por duplicado y se pre-incubaron con ATX a 37 ℃ durante 20 minutos antes de la adición de los reactivos restantes. La colina liberada se midió a partir cambios en la intensidad de fluorescencia (? Ex 530 nm, 590 nm λem) del resurofin producto a 37 ℃ cada 2 minutos durante un período de 40 minutos. ATX actividad se midió como una pendiente de la porción lineal de la curva de progreso, típicamente entre 14 a 24 minutos.

Análisis de los datos – Los datos disminuids se exportaron a GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA), donde los datos se ajustaron a la ecuación 1.

Ecuación 1:
Y = + fondo (Arriba-fondo) / (1 + 10 ^ ((LogIC50-X) * pendiente))

Los valores de CI50 se determinan a partir de la concentración de compuesto que redujo la actividad total en un 50% y representan la media de n ≥ 2.

Tabla 1: La siguiente tabla muestra los valores de IC50 para los compuestos ejemplificados como se mide en el ensayo anterior

Tabla 1

Ejemplo no.	IC50 (M)μ
1	0.0088
2	0.0095
3	0,012
4	0.0058
5	-
5a	0.0035
5b	0.12
6	0,018
7	0.14
8	0,378
9	0.1
10	0.04

11	0,073
12	0,157
13	2,359
14	0,012
15	0,062
16	0,011
17	0,024
18	0,037
19	0,031
20	0,163
21	0,208
22	0,026
23	0,028
23a	0.0095
24	0,004
25	0.0085
26	0,031
27	0,059
28	0.0063
29	0,032
30	0,011
30a	0.0049
30b	0.1
31	0.0079
32	0.0035
33	0,053
34	0,029
34a	0,018
34b	0,149
35	0,924
36	0,171
37	0,017
38	-
38a	0.02
38b	0.41
39	0,075
40	0,042
41	0,654
42	0,436
43	2,372
44	0,535
45	0,644
46	0,204
47	0,442
48	0.07
49.1	0.02
49.2	0,477
49.3	0,129
49.4	0.12
49.5	0.32
49.6	0.11
49.7	0,151
49.8	0,354

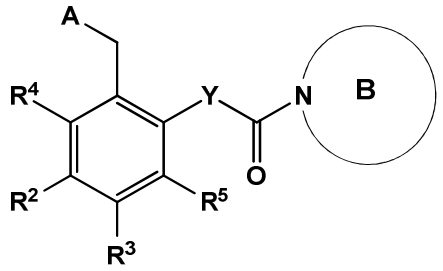
49.9	0.0059
49.10	0,024
49.11	0,014
49.12	0,049
49.13	0,017
49.14	0,085
49.15	0,127
49.16	1.06
49.17	0,222
49.18	0.13
49.19	0,176
49.20	0.11
50a	0.07
50b	0,079
49.21	0,016
51	0,077
52	0,017
53	0,002
54	0.0089
55	0,008
56	0,012
57	0,008
58	0,053
59	0,021
60	0.0088
61	0,045
62	0.0042
63	0.0055
64	0,031
sesenta y cinco	0.0055
66	0,006
66a	0.0042
66b	0.0046
67	0.0088
68	0.0045
69	0,002
70	0.0042
71	0,006
72	0.29
73	0.0042
74	0.0055
75	1,439
76	0,073
77	1,993
78	1,456
79	3,145
80	0,454
81	0,013
82	0,785
83	0,846
49.22	0.11
49.23	0,078
49.24	0,045

49.25	0.01
49.26	0.16
49.27	0.11
49.28	0.01
49.29	0,078
49.30	0,052
84	0.0081
85	0,289
86	0.0048
87	0,019
88	0,016
89	0.0035
90	0,049
91	0.16
92	0.0036
93	0.01
94	0.01
95	0,025
96	0.0083
97	0,023
98	0,066
99	0,025
100	0.0039
101	0,005
102	0,053
103	0.0053
104	0.0039
105	0.0066
106	0,028
107	0,046
108a	0,058
108 ter	0,061
109	0,016
110	0.0052
111	0,047
112	0,014
115	0,012
114	0.0039
115a	0,018
115b	0.14
116	0,033
117	0,263
118	0,024
119	0,047
120	0.0081
121	0.0069
122	0,058
123	0.0035
124	0,035
125	0.11
126	0,022
127	0.06
128	0,028

129	0,049
130	0.17
131	0,023
132	0,014
133	0,081
134	0,012
135	0,327
136	0,032
137	0.0075
138	0.0063
139	0,067
140.1	0.0059
140.2	0,064
140.3	0.03
140.4	0,043
140.5	0,025
140.6	0,042
140.7	0,042
140.8	0.0088
140.9	0,034
141	0,011
142	0,012
143	0,031
144	0,014
145	0,013
146	0,017
147	0,013
148	0.0089
149	0.0049
150	0.0069
151	0.0031
152	0.0039
153	0,002
154	0.0024
155	0,013
156	0.0053
157	0.0092

Reivindicaciones

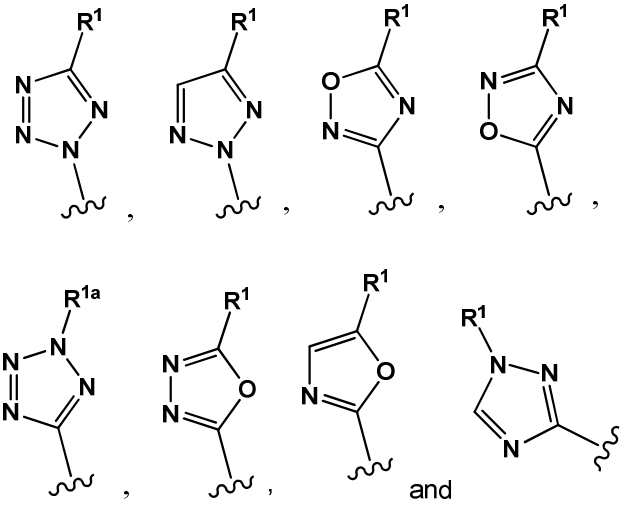
1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A se selecciona del grupo que consiste en



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquilo C_{1-4};

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

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

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

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

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

B es un anillo heterocíclico nitrogenado de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo nitrogenado heterocíclico con puente de 4 a 8 miembros, en el cual el anillo heterocíclico nitrogenado de 4 a 8 miembros o el sistema de anillo nitogenado heterocíclico con puente de 4 a 8 miembros sea no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Q;

Q se selecciona del grupo que consiste en
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el que el heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ fenilo o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$) fenilo, en el cual el fenilo que no está sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a10 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$- un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 10 miembros en el cual el sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 19 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ –heterociclilo de 5 o 6 miembros o $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 ó 6 miembros dónde el heterociclílo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(v) alquilo C1-4;

(vi) alcoxi C1-4;

(vii) alcoxi C1-4 alquilo C1-4;

(viii) haloalquilo C1-4;

(ix) alquilo C1-4 hidroxi;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$cicloalquilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, - $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$ cicloalquenilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ heteroarilo de 5 o 6

miembros,- , $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$- heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo no son sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste X;

R^{Bd} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de X;

X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, halógeno, CN–$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ Heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- fenilo, oxo, OH, , $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo están sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} Alquilo, C_{1-4} haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

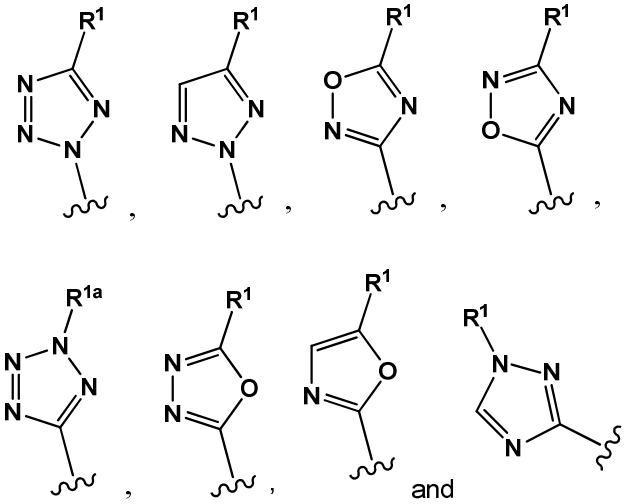
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miemebtos y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
Q y Q1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

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

2. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que
A se selecciona del grupo que consiste en



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquilo C_{1-4};

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

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

B se selecciona entre el grupo que consiste en
(1) piperidin-1-ilo,
(2) piperazin-1-ilo,
(3) azetidin-1-ilo,
(4) pirrolidin-1-ilo,
(5) morfolin-4-ilo,

(6) 1,4-diazepan-1-ilo,
(7) tiazolidin-3-ilo y
(8) 2,5-diazabiciclo [2.2.2] octan-2-ilo;
donde cada uno de los anillos (1) a (8) no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en Q;

Q se selecciona del grupo que consiste en
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el cual el heteroarilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo en el cual el fenilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a10 miembros o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$- un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 10 miembros en el cual el sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 19 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 ó 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(v) alquilo C_{1-4};

(vi) alcoxi C_{1-4};

(vii) alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) Hidroxi C_{1-4} alquilo;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cicloalquilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, - $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$ cicloalquenilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros,- , $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$- heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo no son sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste X

R^{Bd} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de X;

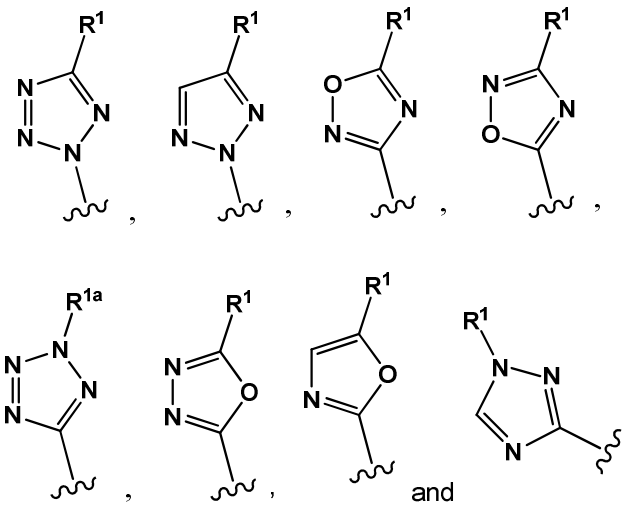
X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, halógeno, CN–$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ Heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- fenilo, oxo, OH, , $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo están sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} Alquilo, C_{1-4} haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miemebtos y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
Q y Q1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

3. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que
A se selecciona del grupo que consiste en

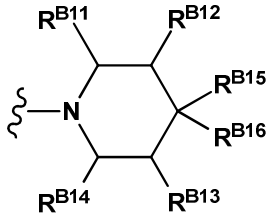


R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquilo C_{1-4};

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

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

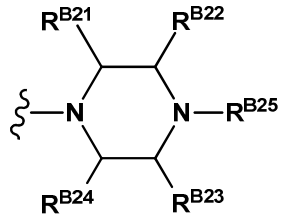
B se selecciona entre el grupo que consiste en
(1)



donde
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; y R^{B16} se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH y alquilo C_{1-4}; o

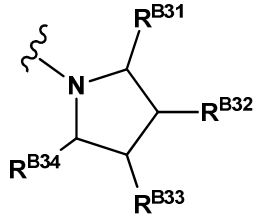
(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B11} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} y R^{B16} son H; y R^{B12} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} son H; R^{B11} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo y halógeno; y R^{B15} se selecciona entre el grupo que consiste en Q;

(2)



donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; y R^{B25} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona entre el grupo que consiste en Q; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24} son H; R^{B21} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo y halógeno; y RB25 se selecciona entre el grupo que consiste en Q;

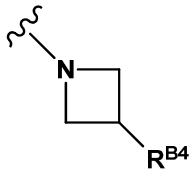
(3)



donde
(3.1) R^{B32}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B31} se selecciona de un grupo que consta de Q; o
(3,2) R^{B31}, R^{B33} y R^{B34} son H; R^{B32} se selecciona de un grupo que consta de Q; o

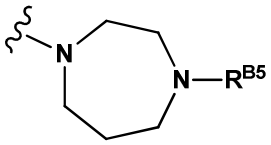
(3.3) R^{B32} y R^{B34} son H; R^{B33} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo y halógeno; R^{B31} se selecciona de un grupo que consta de Q;

(4)



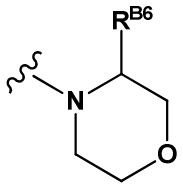
donde
R^{B4} se selecciona de un grupo que consta de Q;

(5)



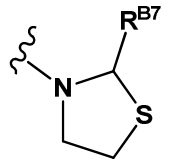
donde
R^{B5}se selecciona de un grupo que consta de Q;

(6)



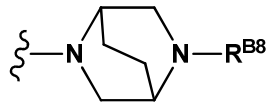
donde
R^{B6} se selecciona de un grupo que consta de Q;

(7)



donde
R^{B7} se selecciona de un grupo que consta de Q;

(8)



donde
R^{B8} se selecciona de un grupo que consta de Q;

Q se selecciona del grupo que consiste en
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el cualel heteroarilo está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo en el cual el fenilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a10 miembros o – $(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$- un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 10 miembros en el cual el sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 19 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 ó 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(v) alquilo C_{1-4};

(vi) alcoxi C_{1-4};

(vii) alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4};

(viii) haloalquilo C_{1-4};

(ix) Hidroxi C_{1-4} alquilo;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cicloalquilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xx) halógeno;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; y

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, - $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros,- , $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$- heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo no son sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste X;

R^{Bd} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de X;

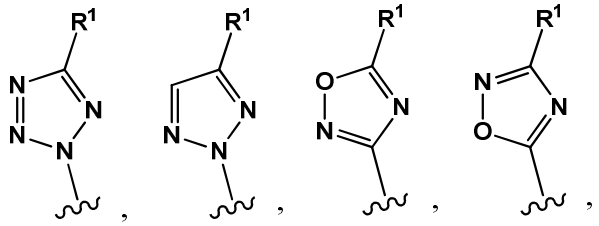
X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, halógeno, CN–$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ Heterociclilo de 5 o 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- fenilo, oxo, OH, , $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo están sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} Alquilo, C_{1-4} haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

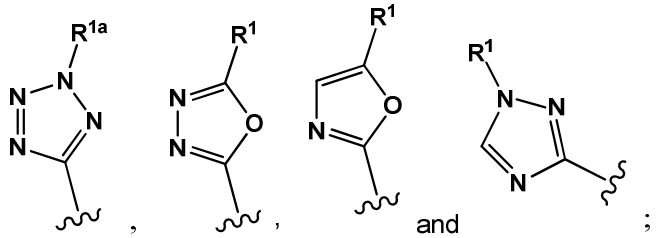
R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miemebtos y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

n y n1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
Q y Q1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

4. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que
A se selecciona del grupo que consiste en





;

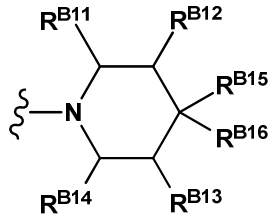
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquilo C_{1-4};

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

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

B se selecciona entre el grupo que consiste en

(1)



donde

(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} y R^{B14} son H; R^{B15} se selecciona entre el grupo que consiste en Q1; y R^{B16} se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; o

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

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

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16}son H; R^{B11} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} y halógeno hidroxi; y RB15 se selecciona entre el grupo que consiste en Q1;

Q1 se selecciona del grupo que consiste

(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el cualel heteroarilo está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -fenilo en el cual el fenilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a10 miembros o – $(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$- un sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 10 miembros en el cual el sistema de anillo bicíclico fusionado a 9 a 19 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X;

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 o 6 miembros o $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ – heterociclilo de 5 ó 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está

sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste X

(v) haloalquilo C_{1-4};

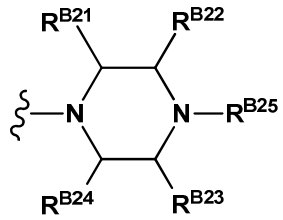
(vi) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} o –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$C(=O)OR^{Bc};

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

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

(ix) halógeno;

(2)



donde
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} y R^{B24}son H; y R^{B25} se selecciona entre el grupo que consiste en Q2; o
(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B21} se selecciona entre el grupo que consiste en Q2; o
(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} son H; y R^{B22} se selecciona entre el grupo que consiste en Q2; o
(2.4) R^{B22}, R^{B23} y R^{B24}son H; R^{B21}se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo y halógeno; y RB25 se selecciona entre el grupo que consiste en Q2;

Q2 se selecciona del grupo que consiste en
(i) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ -heteroarilo de 5 ó 6 miembros o un $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$ –heteroarilo de 5 ó 6 miembros en el cualel heteroarilo está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) haloalquilo C_{1-4};

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

(iv) $–(CR^{Ba}R^{Bb})_n NR^{Bd}$-C(=O)$R^{Bc}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n NR^{Bd}$-C(=O)$R^{Bc}$;

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

(vi) halógeno;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}

R^{Bc}, R^{Be} y R^{Bf} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, - $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-cicloalquilo C_{3-6}, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, OH, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros,- , $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-fenilo y $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$- heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo no son sustituidos o sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste X;

R^{Bd} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4}; o

R^{Bc} y R^{Bd} o R^{Bd} y R^{Be} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de X;

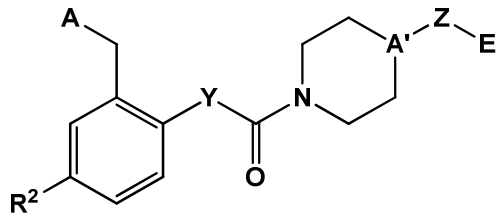
X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, $–(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6} cicloalquenilo, halógeno, CN–$(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ Heterociclilo de 5 o 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$ -heteroarilo de 5 a 6 miembros, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$- fenilo, oxo, OH, , $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$; en el cual el cicloalquilo C_{3-6}, el heteroarilo, el fenilo y el heterociclilo están sin sustituir o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} Alquilo, C_{1-4} haloalquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo C_{1-4}, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miembros y $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

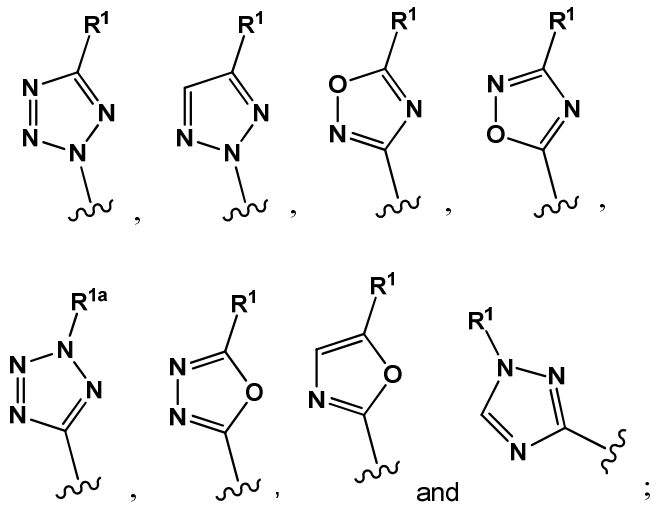
n y n1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
Q y Q1 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

5. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de fórmula (Ia)



(Iowa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
donde
A se selecciona del grupo que consiste en



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};
R^{1a} es alquilo C_{1-4};

R^2 es halógeno, -CF3, -CF2H, -OCF3, -OCF2H, -OCH3, -CH3 o CN;

Y se selecciona del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH2-CH2-, -O-CH2-, -CH2-O-, -C(CH3)=CH- y -C=C(CH3) -;

A' es CR^6o N;
R^6 se selecciona entre H, OH y alcoxi C_{1-4};
Z se selecciona entre el grupo que consiste en $–(CR^{7a}R^{7b})_m$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$ -O–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-NR^8C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)NR^8–$(CH_2)_{m2}$- y $–(CH_2)_{m1}$-NR^8–$(CH_2)_{m2}$-;
R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};
R^8 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona entre el grupo que consiste en
(i) Heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(ii) fenilo que está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iii) Un sistema de anillo biciclico fusionado a 9 a 10 miembros el cual está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

(iv) heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

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

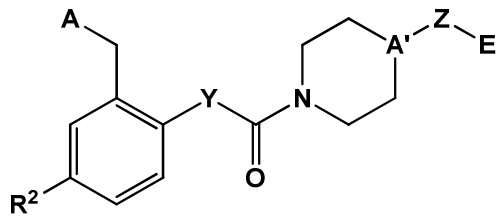
R^{Xa} Y R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo C_{1-4}, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miembros y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

Q y Q1 se seleccionan del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

6. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, de fórmula (Ia)

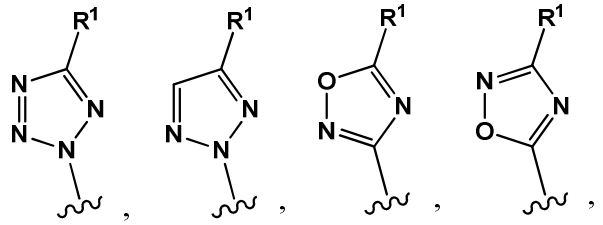


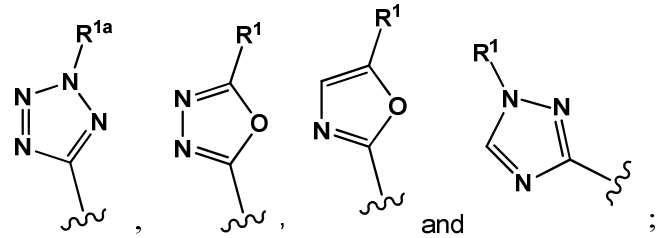
(Iowa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

A se selecciona del grupo que consiste en





;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4};

R^{1a} es alquilo C_{1-4};

R^2 es halógeno, -CF3, -CF2H, -OCF3, -OCF2H, -OCH3, -CH3 o CN;

Y se selecciona del grupo que consiste en -CH=CH-, -CH2-CH2-, -O-CH2-, -CH2-O-, -C(CH3)=CH- y -C=C(CH3) -;

A' es CR^6o N;

R^6 se selecciona entre H, OH y alcoxi C_{1-4};

Z se selecciona entre el grupo que consiste en $–(CR^{7a}R^{7b})_m$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$ -O–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-NR^8C(=O)–$(CH_2)_{m2}$-, $–(CH_2)_{m1}$-C(=O)NR^8–$(CH_2)_{m2}$- y $–(CH_2)_{m1}$-NR^8–$(CH_2)_{m2}$-;

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};
R^8 se selecciona entre H y alquilo C_{1-4};
m, m1 y m2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

E se selecciona entre el grupo que consiste en
(i) oxadiazolilo;
(ii) pirazolilo;
(iii) oxazolilo;
(iv) isoxazolilo;
(v) piridinilo;
(vi) tiazolilo;
(vii) triazolilo;
(viii) pirimidinilo;
(ix) tetrazolilo;
(x) pirazinilo; y
(xi) furanilo;
donde cada anillo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en X;

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

R^{Xa} Y R^{Xb} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4};

R^{Xc}, R^{Xd} y R^{Xe} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4}, $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, Hidroxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} Haloalquilo C_{1-4}, Alcoxi C_{1-4} Alquilo, OH -$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heterociclilo de 5 o 6 miembros y $–(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$ heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que el cicloalquilo C_{3-6}, el heterociclilo y el heteroarilo están no

sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, Alcoxi C_{1-4} Alquilo C_{1-4}, halógeno y OH; o

R^{Xd} y R^{Xe} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros en el cual el heterociclilo está no sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cicloalquilo, hidroxi C_{1-4} alquilo, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, halógeno y OH;

Q y Q1 se seleccionan del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en
(S,E)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metIl-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloilo)piperidina-2-carboxamida;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(morfoline-4-carbonilo)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-ol)metil)fenil)acriloilo)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(piperidina-1-carbonilo)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilo)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metiloxazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-metiloxazol-4-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -metil-1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-2-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
((E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metiloxazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -etil 1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloilo)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etilo)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(3-isopropilo-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloilo)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4- ácido carboxílico;
1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona;
(E)-1-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona;
1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
(E)-3-(4-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(5-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-fluoro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metiloxazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-cloro-6-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 4- (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo;
4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) bencil 4- (5-metiloxazol-2-il) piperidina-1-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pyrimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona;
(E) terc-butilo (1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) azetidin-3-il) metilcarbamato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-hydroxietil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-3-carboxamida;

(E) etil 1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N,N-dimetilbenzamida;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-acetilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)pirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N-metilacetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidine-4-ácido carboxilico;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometoxi)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-(difluorometil)-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(5-((2-metiloxazol-4-il)metil)-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(hidroxi(4-metilthiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R, E) terc-butilo 2-(3-metil-4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)acetato;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -metil 1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidine-4-carboxilato;
(E) terc-butilo 4-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperazine-1-carboxilato;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-metil-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((2H-tetrazol-2-il)metil)-4-clorofenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(3-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(5-fluoro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-(3-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)benzonitrile;
(E)-3-(4-metoxi-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-3-iloxi)-N-etilacetamida;
(E) -metil-4- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) morfolina-3-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(pyrimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-1-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E) -metil-3- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) tiazolidina-2-carboxilato de etilo;
(E)-2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperazin-1-il)nicotinonitrile;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(3-(pirrolidine-1-carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-iloxi)-N-propilacetamida;
(E)-2-metoxi-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)acetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)benzamida;
(E)-1-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidina-2-carboxamida;
(S,E)-4,4-difluoro-N-metil-1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)pirrolidina-2-carboxamida;
(E)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-1'-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)-1,4'-bipiperidin-2-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(metoximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)ciclopropanesulfonamida;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(2-metil-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-4-fluoro-N-metil-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)benzene sulfonamida;
(E)-1-(4-((4-metoxibenzil)(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -N- (1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-il) acetamida;
(E)-1-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E) -metil-1- (3- (4-cloro-2 - ((5-metil-2H-tetrazol-2-il) metil) fenil) acriloil) piperidin-4-carboxilato de etilo;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(2-morfolino-2-oxoetil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(3-(4-fluorophenoxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-1-((2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(hidroximetil)-4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-(morfolinometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(S,E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-benzil-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-1-(4-benzilpiperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-metiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((5-metoxipirazin-2-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((2-morfolinopirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-(3-(trifluorometil)morfolino)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(R,E)-3-(4-cloro-2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)fenil)-1-(4-(4-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamida;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazole-4-carboxamida;
(E)-N-((1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)metil)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamida;
(E)-N-(2-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxamida;
(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazole-4-carbonil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-3-(2-(4-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)morfolin-2-il)etilamino)-4-etoxiciclobut-3-ene-1,2-diona;
(E)-N-(1-(3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;
1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidin-1-il)-2-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)phenoxi)ethanona;
(E)-1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butilamino)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
(E)-N-(1-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)acriloil)piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-il)hexanamida; y
(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxi)etil)piperidin-1-il)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más co-agentes terapéuticamente activo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en medicina.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor.

14. Un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales y dolor que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicacionas 1 a 7.

15. El compuesto según la reivindicación 11, el uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, el método según la reivindicación 14, en el que la enfermedad o afección es fibrosis pulmonar idiopática.

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de autotaxina, procesos para su preparación, composicionas farmacéuticas y medicamentos que los contienen y a su uso en enfermedades y trastornos mediados por autotaxina.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 January 2015 (22.01.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/008230 A1

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:
PCT/IB2014/063143

(22) International Filing Date:
16 July 2014 (16.07.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
13177061.2 18 July 2013 (18.07.2013) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants *(for US only)*: **BEATTIE, David** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **BAETTIG, Urs** [CH/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **LE-GRAND, Darren Mark** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **LISTER, Andrew Stuart** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **MCKENNA, Jeffrey** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **PEARCE, David William** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **SANDHAM, David Andrew** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **STEWARD, Oliver Ross** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **THOMSON, Christopher** [GB/GB], Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Common Representative: **NOVARTIS AG**; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

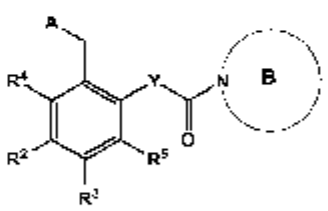
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) Title: AUTOTAXIN INHIBITORS COMPRISING A HETEROAROMATIC RING-BENZYL-AMIDE-CYCLIC CORE



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds that are autotaxin inhibitors, processes for their preparation, pharmaceutical compositions and medicaments containing them and to their use in diseases and disorders mediated by autotaxin.

WO 2015/008230 A1

AUTOTAXIN INHIBITORS COMPRISING A HETEROAROMATIC RING-BENZYL-AMIDE-CYCLE CORE

Technical field

The present invention relates to novel compounds that are autotaxin inhibitors, processes for their preparation, pharmaceutical compositions and medicaments containing them and to their use in diseases and disorders mediated by autotaxin.

Background

Autotaxin (ATX), also known as ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (ENPP2), is a secreted ectoenzyme known to possess lysophospholipase D activity (Umezu-Goto *et al.*, 2002), and is responsible for producing the bioactive lipid mediator lysophosphatidic acid (LPA) by the hydrolysis of lysophosphatidylcholine (LPC) (Tokumura *et al.*, 2002). LPA is highly implicated in the pathogenesis of a number of physio-pathological diseases, including cancer (Liu *et al.*, 2009; Mills & Moolenaar, 2003), neuropathic pain (Inoue *et al.*, 2004) and fibrosis (Tager *et al.*, 2008). Following the production of LPA, the lipid binds to specific G protein-coupled receptors of which there are seven known isoforms (Noguchi *et al.*, 2009). Binding of LPA activates multiple signalling pathways (Mills & Moolenaar, 2003) including cell migration (van Dijk *et al.*, 1998), proliferation and survival (Brindley, 2004). Other cellular responses include smooth muscle contraction, apoptosis and platelet aggregation (Tigyi & Parrill, 2003).

ATX was originally identified as a cell motility-stimulating factor following isolation from human A2058 melanoma cells (Stracke *et al.*, 1992). Subsequent work on the enzyme was focused towards its role as a motility factor due to its aberrant expression in many cancer types including breast and renal cancer (Stassar *et al.*, 2001), Hodgkin's lymphoma (Baumforth *et al.*, 2005), follicular lymphoma (Masuda *et al.*, 2008), as well as fibrosis of the lung and kidney (Hama *et al.*, 2004). Ten years following its discovery, ATX was characterised as a secreted lysophospholipase (lysoPLD) (Tokumura *et al.*, 2002; Gesta *et al.*, 2002). Since then ATX gene knockout mice have shown that the ATX-LPA signalling axis plays a vital role during embryonic development of the cardiovascular and neural system (Tanaka *et al.*, 2006; van Meeteren *et al.*, 2006), resulting in early embryonic lethality (Bachner *et al.*, 1999).

ATX belongs to a family of proteins called nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (NPP), encoded for by the gene ENPP. The family consists of seven structurally related enzymes (ENPP 1-7) conserved within vertebrates which are numbered according to their

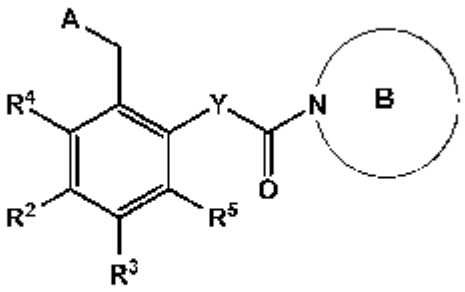
discovery. They were originally defined by their ability to hydrolyse pyrophosphate or phosphodiester bonds of various nucleotides and nucleotides derivatives *in vitro* (Stefan *et al.*, 1999; Goding *et al.*, 1998; Gijsbers *et al.*, 2001), though ENPP2 and choline phosphate esters (ENPP6 & 7) have specific activity for other extracellular non-nucleotide molecules. ENPP2 (ATX) is unique within the family as it is the only secreted protein, whereas other ENPP members are transmembrane proteins (Stefan *et al.*, 2005).

Hence, there is a need for potent inhibitors of ATX.

WO2004/009588 (Pfizer) relates to bicyclic piperidine compounds for use as CCR1 antagonists.
WO2006/066948 (Schering) relates to piperidine derivatives for use as CCR1 antagonists.
WO2005/079769 (Schering) relates to piperazine derivatives for use as CCR1 antagonists.
WO2004/037796 (Novartis) relates to 1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-phenylpropenone derivatives for use as CCR1 antagonists.
WO1998/56771 (Schering) relates to N-benzylpiperazine derivates for use as chemokine antagonists.

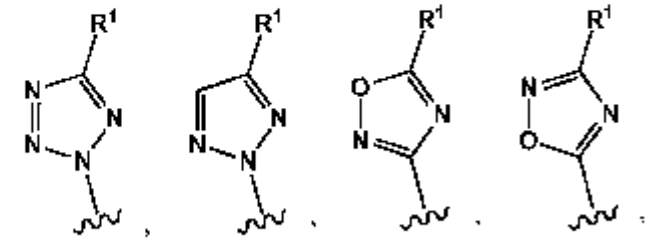
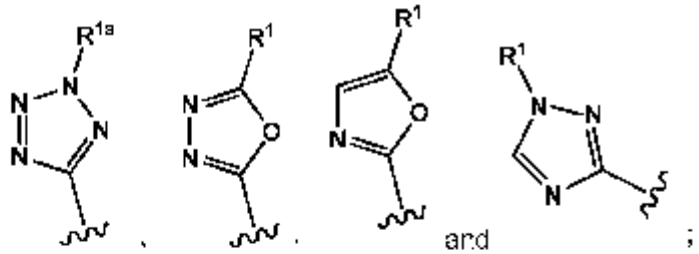
Summary of the invention

In a first aspect, the invention relates to a compound according to formula (I)



(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein
A is selected from the group consisting of

and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;
R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or
R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or
R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is a 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or a bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system which 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of
(i) $-(CR^{Ra}R^{Rb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-(CR^{Ra}R^{Rb})_{n1}$-O-$(CR^{Ra}R^{Rb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

(xii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc};

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

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

(xv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)N$R^{Bc}R^{Bd}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)N$R^{Bc}R^{Bd}$;

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-N$R^{Bd}R^{Be}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-N$R^{Bd}R^{Be}$;

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

(xviii) $-(CR^{Da}R^{Db})_n-S(O)_2-NR^{Dd}R^{De}$ or $-(CR^{Da}R^{Db})_{n1}-O-(CR^{Da}R^{Db})_n-S(O)_2-NR^{Dd}R^{De}$;

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; and

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ra}R^{Rb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-8}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Be} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xc}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

with the proviso that the compound is not 2-[4-chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone.

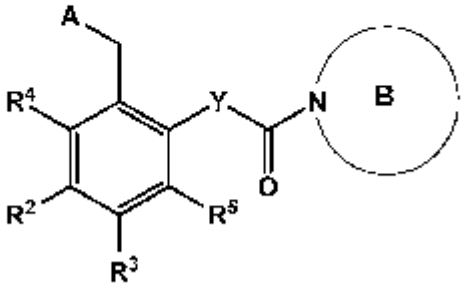
In another aspect, the invention relates to processes for preparing compounds of the first aspect.

In another aspect, the invention relates to the use of compounds of the first aspect in the treatment of a disease or condition selected from fibrosis, pruritus, cirrhosis, cancer, diabetes, kidney diseases and pain.

In a further aspect, the invention relates to pharmaceutical compositions and combinations comprising a compound of the first aspect.

Description of the embodiments

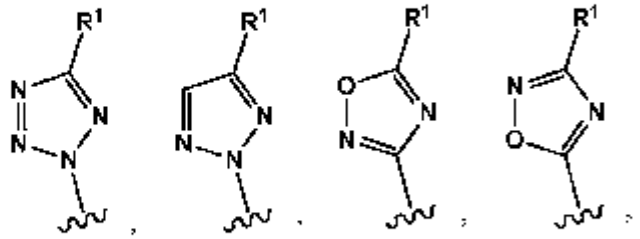
Embodiment 1: A compound according to formula (I)



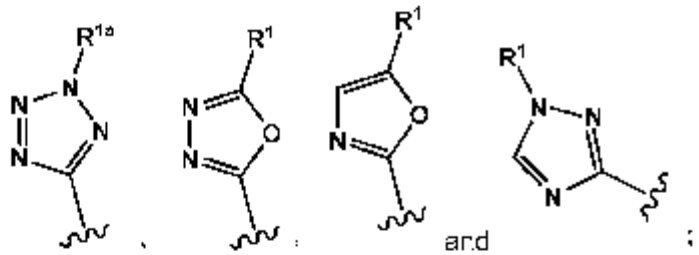
(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is selected from the group consisting of



and



;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

R^4 is halogen and R^2, R^5 and R^3 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^5 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is a 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or a bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system which 4 to 8 membered nitrogen-containing

heterocyclic ring or bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

(xii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc};

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

(xiv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{3d}-C(=O)OR^{Bc}$ or $-(CR^{3a}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{3a}R^{Bb})_n-NR^{Bd}-C(=O)OR^{Bc}$;

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

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$;

(xvii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_1-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$;

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

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; and

(xxiii) CN;

R^{3a}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{3c}, R^{Dc} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$cycloalkenyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{3d} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{3c} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Be} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

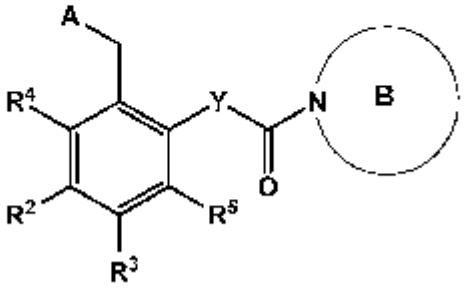
R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

with the proviso that the compound is not 2-[4-chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone.

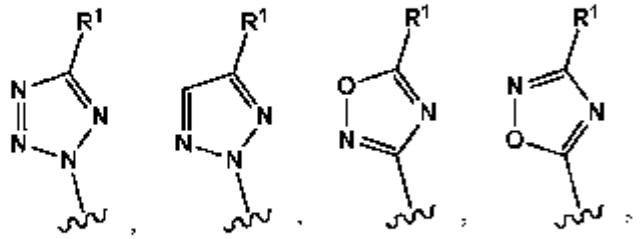
Embodiment 1.1: A compound according to formula (I)



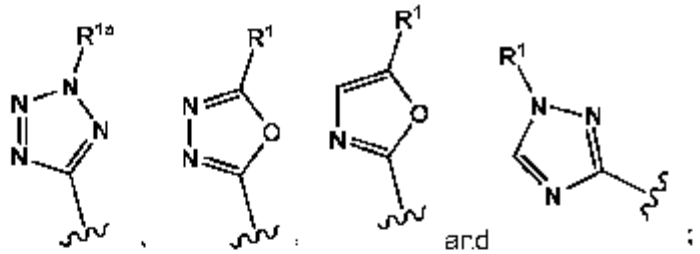
(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is selected from the group consisting of



and



;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

R^4 is halogen and R^2, R^5 and R^3 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^5 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is a 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or a bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system which 4 to 8 membered nitrogen-containing

heterocyclic ring or bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of
(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

(xii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC(=O)OR^{Bc}$;

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

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

(xv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_1-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$;

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$;

(xvii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_1-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$;

(xviii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Be}$;

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; and

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Bd} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C_{3-6}$cycloalkyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;
q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and

- pyrazol-5-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein when Q or R^{Ec} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

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

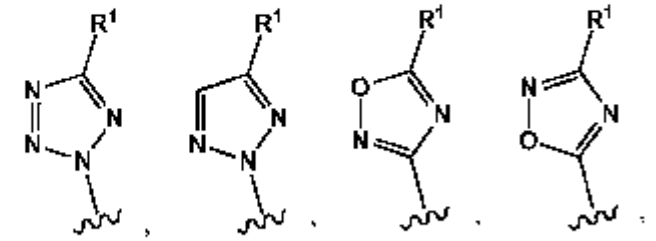
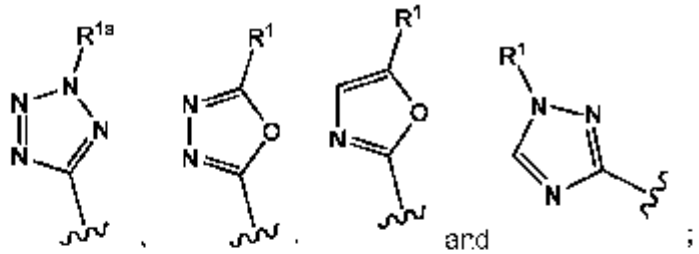
then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

with the proviso that the compound is not 2-[4-chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone.

Compound 2-[4-chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone is disclosed in WO2004/009588 (Pfizer) which relates to bicyclic piperidine compounds for use as CCR1 antagonists.

Embodiment 2: A compound or salt according to embodiment 1, wherein

A is selected from the group consisting of

and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;
R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or
R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or
R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is a 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or a bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system which 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of
(i) $-(CR^{Ra}R^{Rb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-(CR^{Ra}R^{Rb})_{n1}$-O-$(CR^{Ra}R^{Rb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) C_{1-4} alkyl;

(v) C_{1-4} alkoxy;

(vi) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(vii) C_{1-4} haloalkyl;

(viii) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(ix) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

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

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

(xiii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$NR^{Bd}-C(=O)OR^{Be} or –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-NR^{Bd}-C(=O)OR^{Be};

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

(xv) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-N$R^{Bd}R^{Be}$ or –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-N$R^{Bd}R^{Be}$;

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

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

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

(xix) halogen;

(xx) OH;

(xxi) oxo; and

(xxii) CN;

R^{Sa}, R^{Sb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Bc} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$cycloalkenyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-8}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-8}$cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C_{3-6}$cycloalkyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

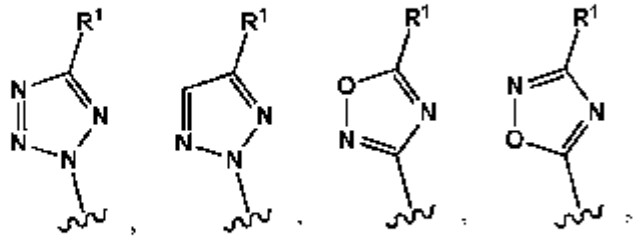
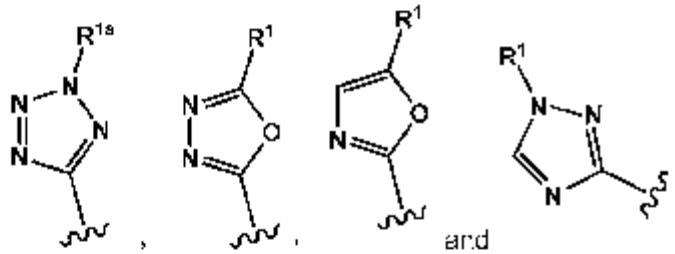
R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{n1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{n1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

with the proviso that the compound is not 2-[4-chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone.

Embodiment 2.1: A compound or salt according to embodiment 1, wherein
A is selected from the group consisting of

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;
R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -OCF_2H, -OCH_3, -CH_3 or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or
R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or
R^2 is halogen, -CF_3, -CF_2H, -OCF_3, -OCF_2H, -OCH_3, -CH_3 or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -$C(CH_3)$=CH- and –C=$C(CH_3)$-;

B is a 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or a bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system which 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of
(i) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) C_{1-4} alkyl;

(v) C_{1-4} alkoxy;

(vi) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(vii) C_{1-4} haloalkyl;

(viii) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(ix) $-(CR^{3a}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)R^{Bc} or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_1$-C(=O)R^{Bc};

(xi) $-(CR^{3a}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} or –O-$(CR^{Ba}R^{3b})_n$C(=O)OR^{Bc};

(xii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}$-C(=O)$R^{Bc}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{3b})_nNR^{Bd}$-C(=O)R^{Bc};

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

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

(xv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Be}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{3b})_n$-$NR^{Bd}R^{Be}$;

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-NR^{Bd}-$S(O)_2$-R^{3f};

(xvii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_1$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or –O-$(CR^{3a}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xix) halogen;

(xx) OH;

(xxi) oxo; and

(xxii) CN;

R^{3a}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{3c}, R^{Bc} and R^{Ef} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, –$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and –$(CR^{3a}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6

membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xd}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;
q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;

- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xc}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

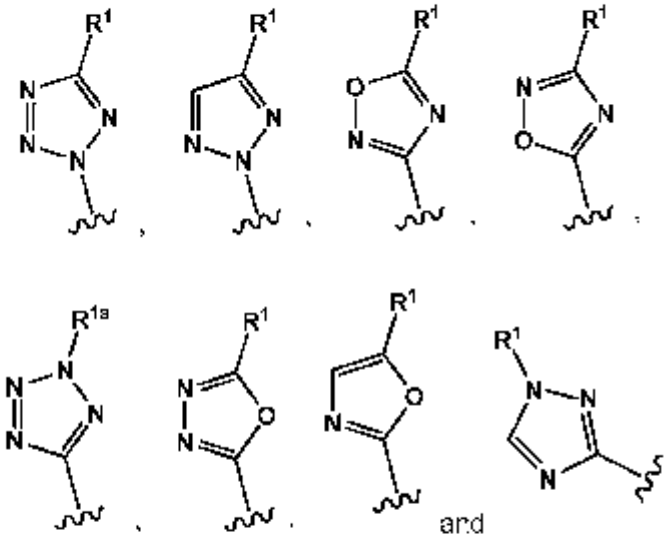
- 1H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 2H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 1H-1,2,3-triazol-5-yl;

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

with the proviso that the compound is not 2-[4-chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone.

Embodiment 3: A compound or salt according to embodiment 1, wherein

A is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1) piperidin-1-yl,

(2) piperazin-1-yl,

(3) azetidin-1-yl,

(4) pyrrolidin-1-yl,

(5) morpholin-4-yl,

(6) 1,4-diazepan-1-yl,

(7) thiazolidin-3-yl, and

(8) 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl;

wherein each of the rings (1) to (8) is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-(CR^{Da}R^{Db})_{n1}$-O-$(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

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

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

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

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

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

(xvii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_1$-NR^{Bd}-$S(O)_2$-R^{Bf};

(xviii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; and

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{5-6}cycloalkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Sb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Be} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{5-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6

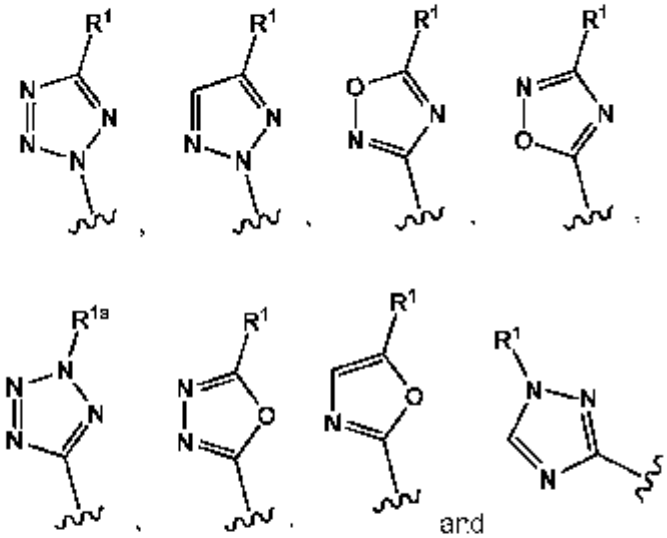
membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 3.1: A compound or salt according to embodiment 1, wherein
A is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1) piperidin-1-yl,

(2) piperazin-1-yl,

(3) azetidin-1-yl,

(4) pyrrolidin-1-yl,

(5) morpholin-4-yl,

(6) 1,4-diazepan-1-yl,

(7) thiazolidin-3-yl, and

(8) 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl;

wherein each of the rings (1) to (8) is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

(xii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC(=O)OR^{Be}$;

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

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

(xv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)$NR^{Bc}R^{Bd}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)$NR^{Bc}R^{Bd}$;

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

(xvii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_1$-NR^{Bd}-$S(O)_2$-R^{Bf};

(xviii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; and

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Be} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{1-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl

are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;
q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{1-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$;

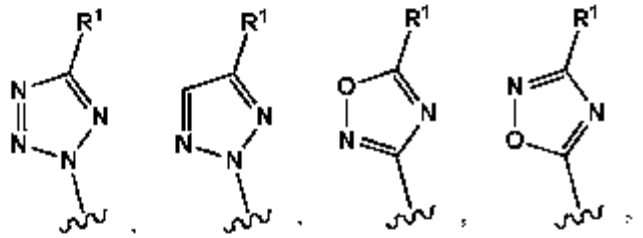
and wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

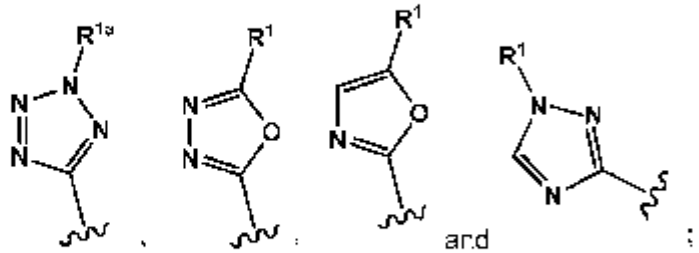
- 1H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 2H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 1H-1,2,3-triazol-5-yl;

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{1-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 4: A compound or salt according to embodiment 1, wherein

A is selected from the group consisting of





R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^5 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1) piperidin-1-yl,

(2) piperazin-1-yl,

(3) azetidin-1-yl,

(4) pyrrolidin-1-yl,

(5) morpholin-4-yl,

(6) 1,4-diazepan-1-yl,

(7) thiazolidin-3-yl, and

(8) 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl;

wherein each of the rings (1) to (8) is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) C_{1-4} alkyl;

(v) C_{1-4} alkoxy;

(vi) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(vii) C_{1-4} haloalkyl;

(viii) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(ix) $-(CR^{3a}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)R^{Bc} or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_1$-C(=O)R^{Bc};

(xi) $-(CR^{3a}R^{Bb})_n$-C(=O)OR^{Bc} or –O-$(CR^{Ba}R^{3b})_n$C(=O)OR^{Bc};

(xii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}$-C(=O)$R^{Bc}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{3b})_nNR^{Bd}$-C(=O)R^{Bc};

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

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

(xv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Be}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{3b})_n$-$NR^{Bd}R^{Be}$;

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-NR^{Bd}-$S(O)_2$-R^{3f};

(xvii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_1$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or –O-$(CR^{3a}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xix) halogen;

(xx) OH;

(xxi) oxo; and

(xxii) CN;

R^{3a}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{3c}, R^{Bc} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{3b})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-8}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and

heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

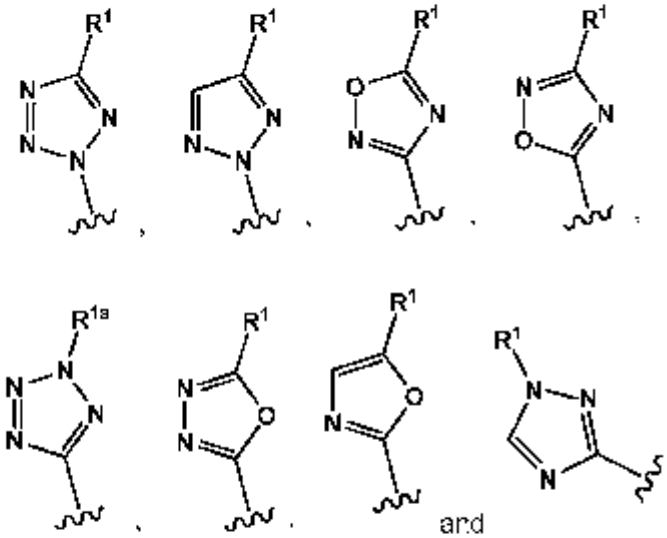
X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xc}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xc} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 4.1: A compound or salt according to embodiment 1, wherein
A is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1) piperidin-1-yl,

(2) piperazin-1-yl,

(3) azetidin-1-yl,

(4) pyrrolidin-1-yl,

(5) morpholin-4-yl,

(6) 1,4-diazepan-1-yl,

(7) thiazolidin-3-yl, and

(8) 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl;

wherein each of the rings (1) to (8) is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) –$(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or –O-$(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) C_{1-4} alkyl;

(v) C_{1-4} alkoxy;

(vi) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(vii) C_{1-4} haloalkyl;

(viii) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(ix) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

(x) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-C(=O)R^{Bc} or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_1$-C(=O)R^{Bc};

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

(xii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$$NR^{Bd}$-C(=O)$R^{Bc}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$$NR^{Bd}$-C(=O)$R^{Bc}$;

(xiii) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$$NR^{Bd}$-C(=O)$OR^{Bc}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$$NR^{Bd}$-C(=O)$OR^{Bc}$;

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

(xv) –$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Be}$ or –O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Be}$;

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

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

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

(xix) halogen;

(xx) OH;

(xxi) oxo; and

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Bc} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$cycloalkyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C_{1-6}$ cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group

consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;
q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$;

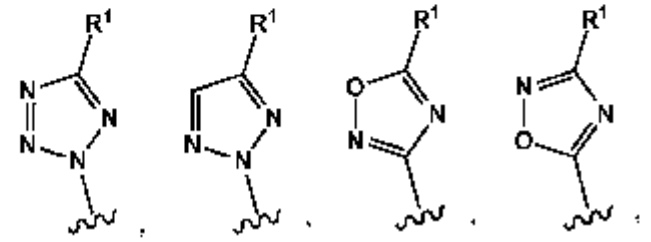
and wherein when Q or R^{Ec} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

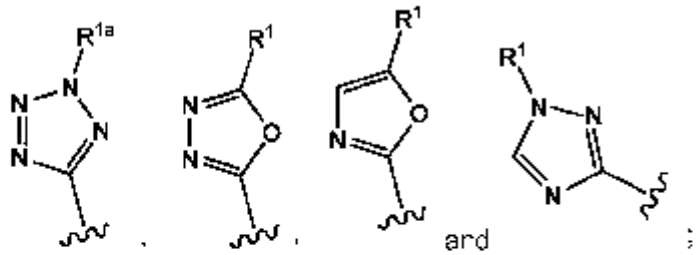
- 1H-1,2,3-triazol-4-yl:
- 2H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 1H-1,2,3-triazol-5-yl:

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$.

Embodiment 5: A compound or salt according to embodiment 1, wherein

A is selected from the group consisting of





and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

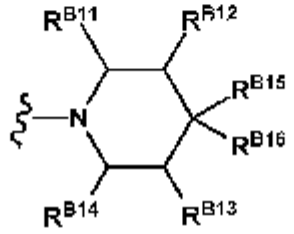
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1)



wherein

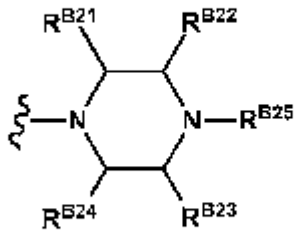
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} and R^{B14} are H; R^{B15} is selected from the group consisting of Q; and R^{B16} is selected from the group consisting of H, OH and C_{1-4} alkyl; or

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B11} is selected from the group consisting of Q; or

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B12} is selected from the group consisting of Q; or

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} are H; R^{B11} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B15} is selected from the group consisting of Q;

(2)



wherein

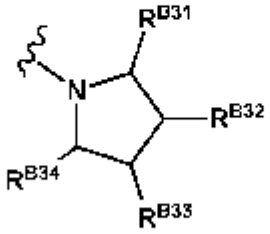
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q; or

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B21} is selected from the group consisting of Q; or

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B22} is selected from the group consisting of Q; or

(2.4) R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; R^{B21} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q;

(3)



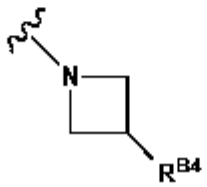
wherein

(3.1) R^{B32}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B31} is selected from a group consisting of Q; or

(3.2) R^{B31}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B32} is selected from a group consisting of Q; or

(3.3) R^{B32} and R^{B34} are H; R^{B33} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; R^{B31} is selected from a group consisting of Q;

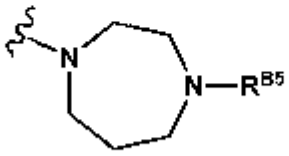
(4)



wherein

R^{34} is selected from a group consisting of Q;

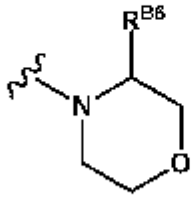
(5)



wherein

R^{35} is selected from a group consisting of Q;

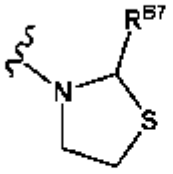
(6)



wherein

R^{B6} is selected from a group consisting of Q;

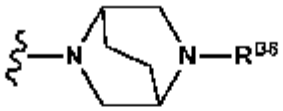
(7)



wherein

R^{B7} is selected from a group consisting of Q;

(8)



wherein

R^{B8} is selected from a group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring

system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

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

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

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

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

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xviii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo: and

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH. C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H. C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{m1}$-C_{3-6}cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{m1}$-C_{5-6}cycloalkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{m1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{m1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{m1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-5}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Be} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{m1}$-C_{5-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

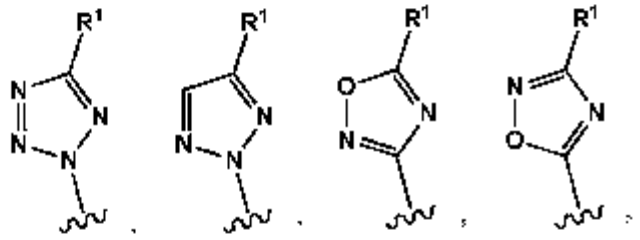
R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl;

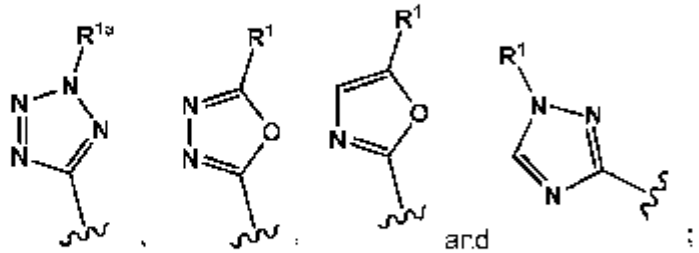
wherein the C_{3-5} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{n1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 5.1: A compound or salt according to embodiment 1, wherein
A is selected from the group consisting of





and

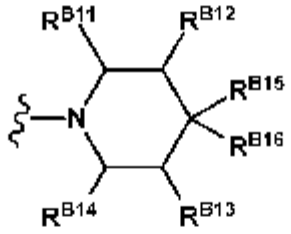
R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;
R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or
R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or
R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -$C(CH_3)$=CH- and –C=$C(CH_3)$-;

B is selected from the group consisting of

(1)



wherein

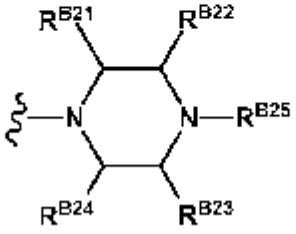
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} and R^{B14} are H; R^{B15} is selected from the group consisting of Q; and R^{B16} is selected from the group consisting of H, OH and C_{1-4} alkyl; or

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B11} is selected from the group consisting of Q; or

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B12} is selected from the group consisting of Q; or

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} are H; R^{B11} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B15} is selected from the group consisting of Q;

(2)



wherein

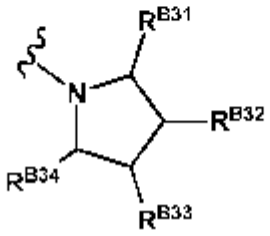
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q; or

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B21} is selected from the group consisting of Q; or

(2.3) R^{B21}, R^{B22}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B22} is selected from the group consisting of Q; or

(2.4) R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; R^{B21} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q;

(3)



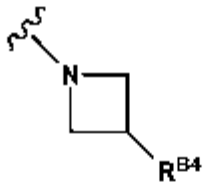
wherein

(3.1) R^{B32}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B31} is selected from a group consisting of Q; or

(3.2) R^{B31}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B32} is selected from a group consisting of Q; or

(3.3) R^{B32} and R^{B34} are H; R^{B33} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; R^{B31} is selected from a group consisting of Q;

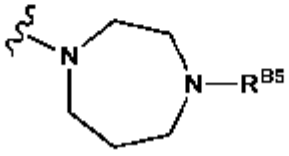
(4)



wherein

R^{B4} is selected from a group consisting of Q;

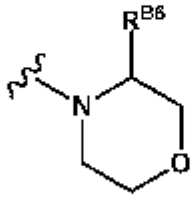
(5)



wherein

R^{B5} is selected from a group consisting of Q;

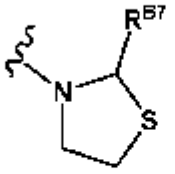
(6)



wherein

R^{B6} is selected from a group consisting of Q;

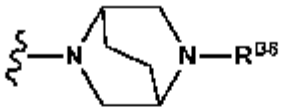
(7)



wherein

R^{B7} is selected from a group consisting of Q;

(8)



wherein

R^{B8} is selected from a group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is

unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

(xii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Be}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC(=O)OR^{Be}$;

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

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

(xv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bc}R^{Bd}$;

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xviii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; and

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xf}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group

consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl. C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl. halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;

q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

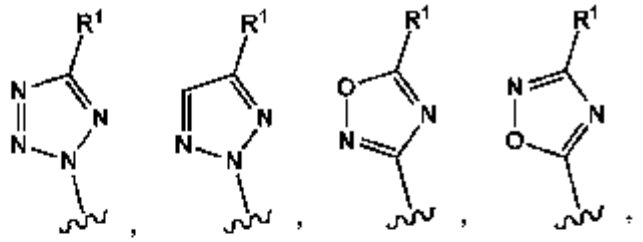
- 1H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 2H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 1H-1,2,3-triazol-5-yl;

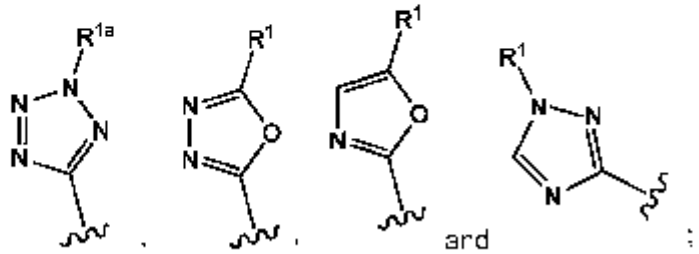
then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$.

Embodiment 6: A compound or salt according to embodiment 1, wherein

A is selected from the group consisting of





and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

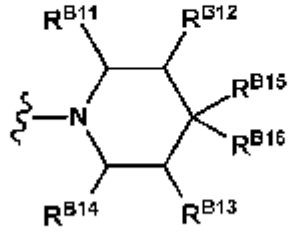
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^5 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1)



wherein

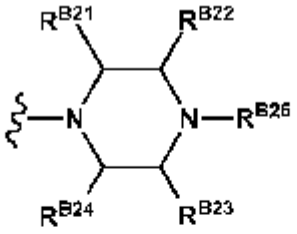
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} and R^{B14} are H; R^{B15} is selected from the group consisting of Q; and R^{B16} is selected from the group consisting of H, OH and C_{1-4} alkyl; or

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B11} is selected from the group consisting of Q; or

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B12} is selected from the group consisting of Q; or

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} are H; R^{B11} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B15} is selected from the group consisting of Q;

(2)



wherein

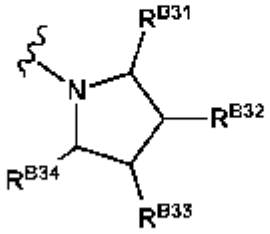
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q; or

(2.2) R^{B22}, R^{B22}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B21} is selected from the group consisting of Q; or

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B22} is selected from the group consisting of Q; or

(2.4) R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; R^{B21} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q;

(3)



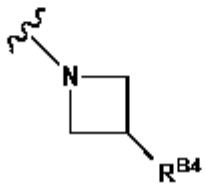
wherein

(3.1) R^{B32}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B31} is selected from a group consisting of Q; or

(3.2) R^{B31}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B32} is selected from a group consisting of Q; or

(3.3) R^{B32} and R^{B34} are H; R^{B33} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; R^{B31} is selected from a group consisting of Q;

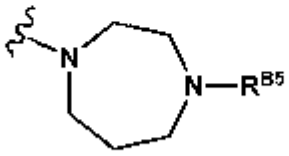
(4)



wherein

R^{34} is selected from a group consisting of Q;

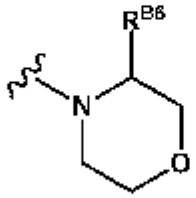
(5)



wherein

R^{35} is selected from a group consisting of Q;

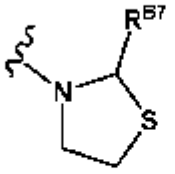
(6)



wherein

R^{56} is selected from a group consisting of Q;

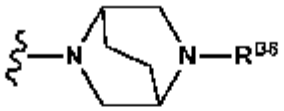
(7)



wherein

R^{57} is selected from a group consisting of Q;

(8)



wherein

R^{58} is selected from a group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) C_{1-4} alkyl;

(v) C_{1-4} alkoxy;

(vi) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(vii) C_{1-4} haloalkyl;

(viii) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

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

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

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

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

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

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

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

(xviii) $-(CR^{Da}R^{Db})_n$-$S(O)_2$-R^{Df};

(xix) halogen;

(xx) OH;

(xxi) oxo; and

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{5-6}cycloalkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Sb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Be} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{5-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

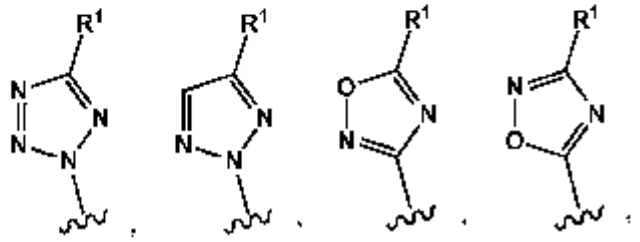
R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, –

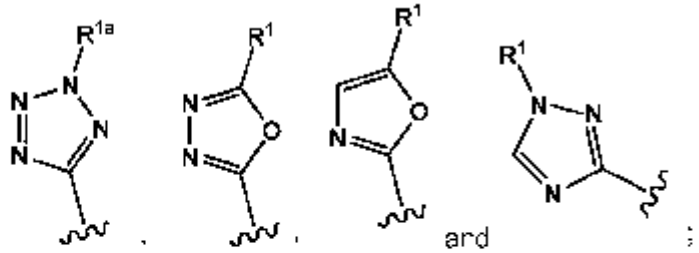
$(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 6.1: A compound or salt according to embodiment 1, wherein
A is selected from the group consisting of





and ;

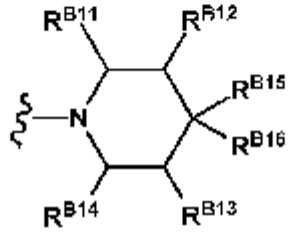
R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;
R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or
R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or
R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1)



wherein

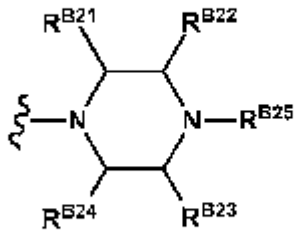
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} and R^{B14} are H; R^{B15} is selected from the group consisting of Q; and R^{B16} is selected from the group consisting of H, OH and C_{1-4} alkyl; or

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B11} is selected from the group consisting of Q; or

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B12} is selected from the group consisting of Q; or

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} are H; R^{B11} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B15} is selected from the group consisting of Q;

(2)



wherein

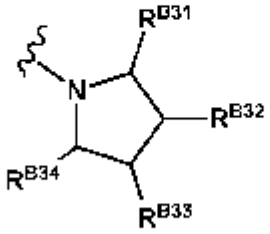
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q; or

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B21} is selected from the group consisting of Q; or

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B22} is selected from the group consisting of Q; or

(2.4) R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; R^{B21} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q;

(3)



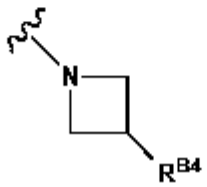
wherein

(3.1) R^{B32}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B31} is selected from a group consisting of Q; or

(3.2) R^{B31}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B32} is selected from a group consisting of Q; or

(3.3) R^{B32} and R^{B34} are H; R^{B33} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; R^{B31} is selected from a group consisting of Q;

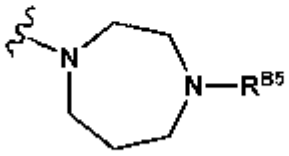
(4)



wherein

R^{34} is selected from a group consisting of Q;

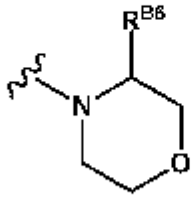
(5)



wherein

R^{35} is selected from a group consisting of Q;

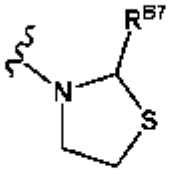
(6)



wherein

R^{B6} is selected from a group consisting of Q;

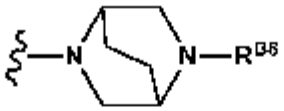
(7)



wherein

R^{B7} is selected from a group consisting of Q;

(8)



wherein

R^{B8} is selected from a group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) C_{1-4} alkyl;

(v) C_{1-4} alkoxy;

(vi) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(vii) C_{1-4} haloalkyl;

(viii) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(ix) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

(xi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC(=O)OR^{Bc}$;

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

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

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

(xv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

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

(xviii) $-(CR^{Da}R^{Db})_n-S(O)_2-R^{Df}$;

(xix) halogen;

(xx) OH;

(xxi) oxo; and

(xxii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Be} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;
q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

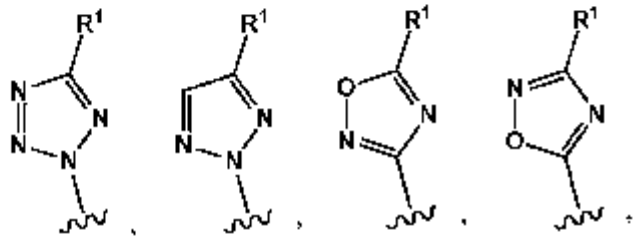
then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

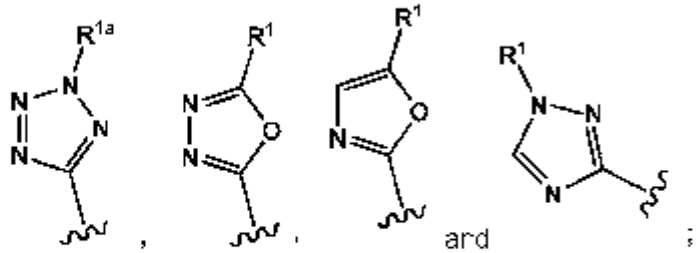
and wherein when Q or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 2H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 1H-1,2,3-triazol-5-yl;

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 7: A compound or salt according to embodiment 1, wherein

A is selected from the group consisting of





and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

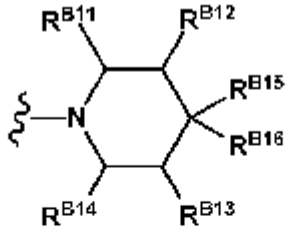
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^5 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, -O-CH_2-, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1)



wherein

(1.1) R^{B11}, R^{B12}, $R^{3'3}$ and R^{B14} are H; $R^{3'5}$ is selected from the group consisting of Q1; and $R^{3'6}$ is selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy; or

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, $R^{3'4}$, R^{B15} and $R^{3'6}$ are H; and $R^{3'1}$ is selected from the group consisting of Q1; or

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, $R^{3'4}$, R^{B15} and $R^{3'6}$ are H; and $R^{3'2}$ is selected from the group consisting of Q1; or

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, $R^{3'4}$, R^{B16} are H; R^{B11} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B15} is selected from the group consisting of Q1;

Q1 is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} haloalkyl;

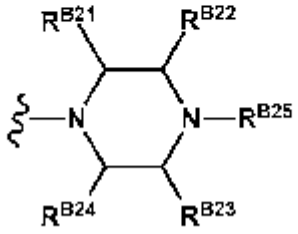
(vi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC(=O)OR^{Bc}$;

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

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

(ix) halogen;

(2)



wherein

(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q2; or

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B21} is selected from the group consisting of Q2; or

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B22} is selected from the group consisting of Q2; or

(2.4) R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; R^{B21} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q2;

Q2 is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) C_{1-4} haloalkyl;

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

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

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

(vi) halogen;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Ba}, R^{Bc} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and –

$(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-8}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ra}R^{Rb})_{n1}$-C_{3-8}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-8}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-8} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

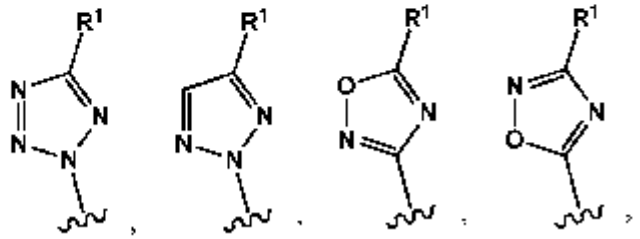
R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

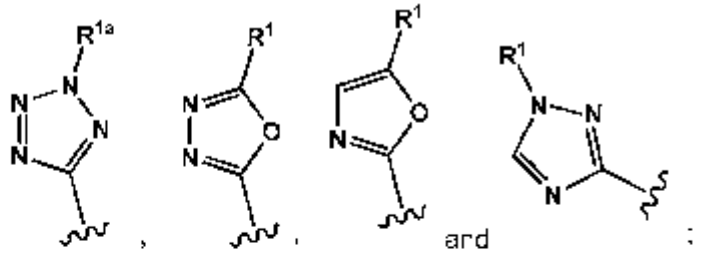
n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 7.1: A compound or salt according to embodiment 1, wherein

A is selected from the group consisting of


,


and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

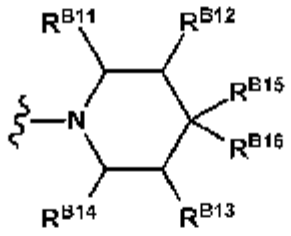
R^4 is halogen and R^2, R^5 and R^3 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1)



wherein

(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} and R^{B14} are H; R^{B15} is selected from the group consisting of Q1; and R^{B16} is selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy; or

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B11} is selected from the group consisting of Q1; or

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B12} is selected from the group consisting of Q1; or

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} are H; R^{B11} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B15} is selected from the group consisting of Q1;

Q1 is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} haloalkyl;

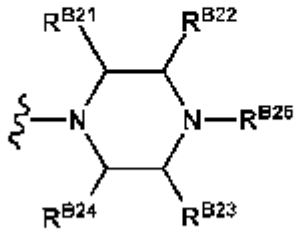
(vi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC(=O)OR^{Bc}$;

(vii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{3b})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$;

(viii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Be}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Be}$; and

(ix) halogen;

(2)



wherein

(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q2; or

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B21} is selected from the group consisting of Q2; or

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B22} is selected from the group consisting of Q2; or

(2.4) R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; R^{B21} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q2;

Q2 is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) C_{1-4} haloalkyl;

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

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

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

(vi) halogen;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$cycloalkyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6

membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xd}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;
q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when Q1, Q2 or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;

- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

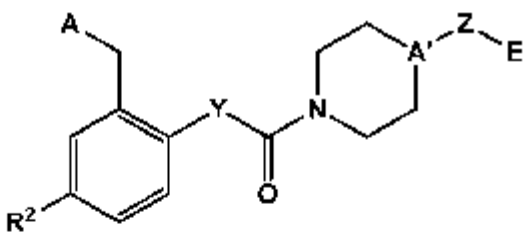
then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein when Q1, Q2 or R^{Bc} is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

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

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 8: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

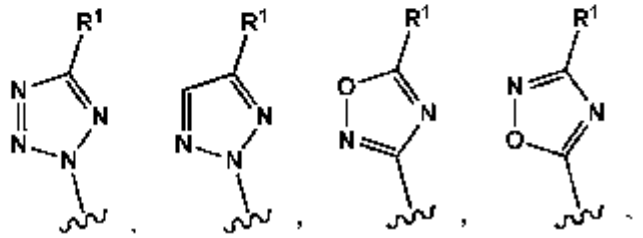


(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

wherein

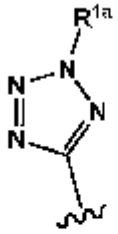
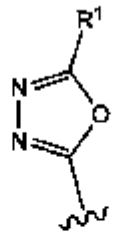
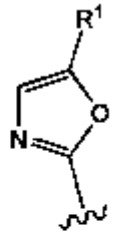
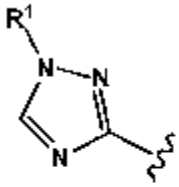
A is selected from the group consisting of


,

,

,

,


,

,

and

;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ and $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^8 is selected from H and C_{1-4} alkyl;

m, m1 and m2 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

E is selected from the group consisting of

(i) 5 or 6 membered heteroaryl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) phenyl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) 9 to 10 membered fused bicyclic ring system which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) 5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xd}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

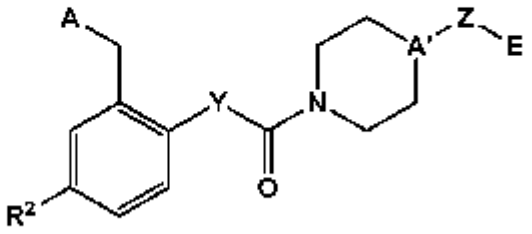
R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-6}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-5}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-6}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q and q1 are selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 8.1: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

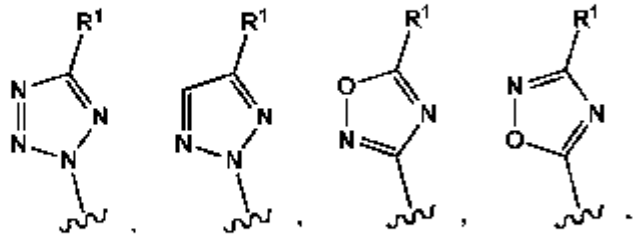


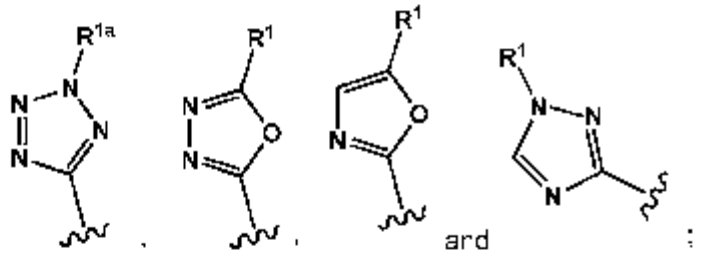
(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of





R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A^1 is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- and –O-;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

m is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3 and 4;

E is selected from the group consisting of

(i) 5 or 6 membered heteroaryl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) phenyl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) 9 to 10 membered fused bicyclic ring system which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) 5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

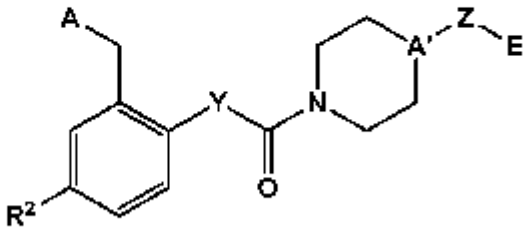
then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

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

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 9: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

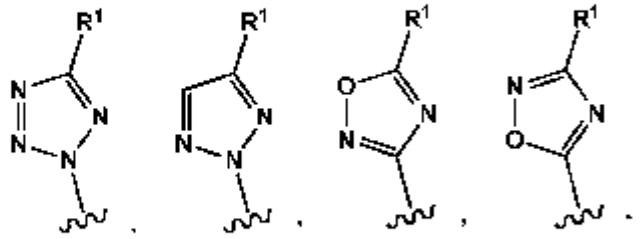


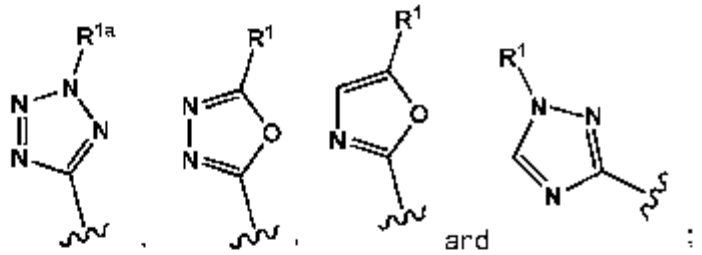
(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of





R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A^1 is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- and –O-;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

E is selected from the group consisting of
(i) 5 or 6 membered heteroaryl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) phenyl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) 9 to 10 membered fused bicyclic ring system which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X; and

(iv) 5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

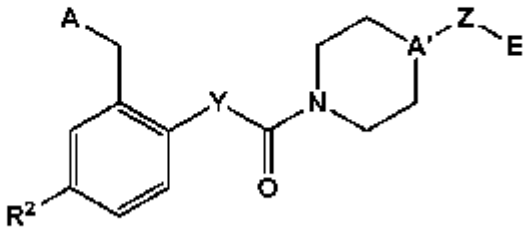
then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xc}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 2H-1,2,3-triazol-4-yl;
- 1H-1,2,3-triazol-5-yl:

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein if A' is N, E is not phenyl.

Embodiment 9.1: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

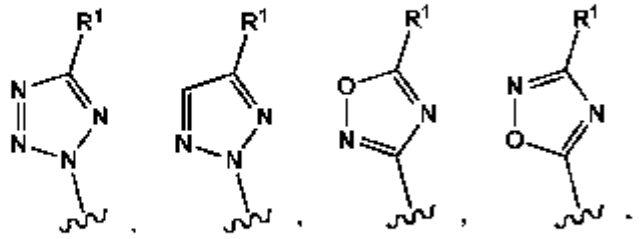


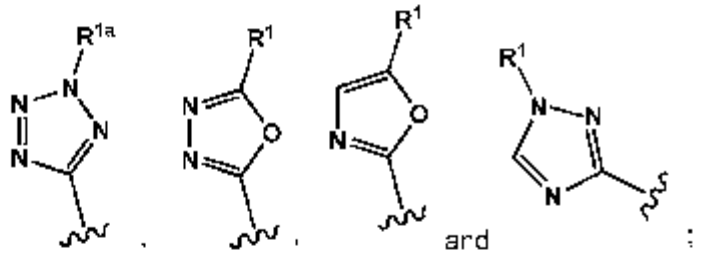
(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of





R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A^1 is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- and –O-;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

E is selected from the group consisting of
(i) 5 or 6 membered heteroaryl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) 9 to 10 membered fused bicyclic ring system which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X; and

(iii) 5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

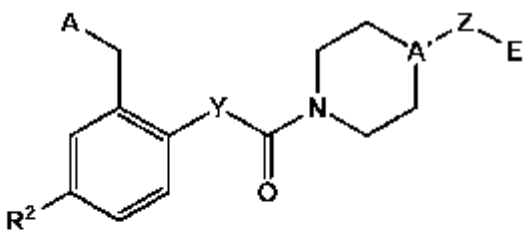
then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

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

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 10: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

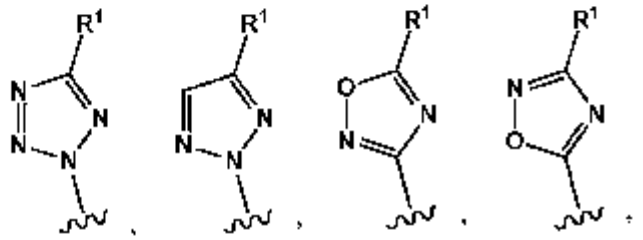


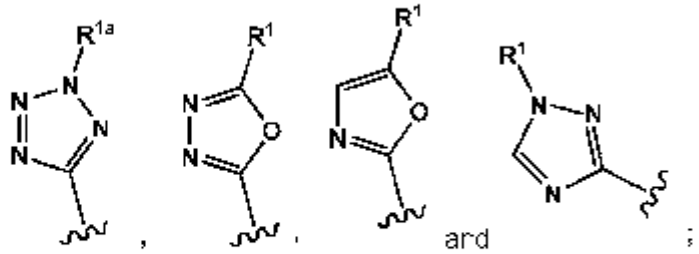
(Ia).

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of





and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, -O-CH_2-, $-CH_2-O-$, -$C(CH_3)$=CH- and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ and $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^8 is selected from H and C_{1-4} alkyl;

m, m1 and m2 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

E is a 5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

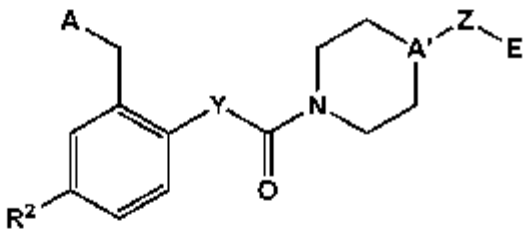
R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xd} and R^{Xc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q and q1 are selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

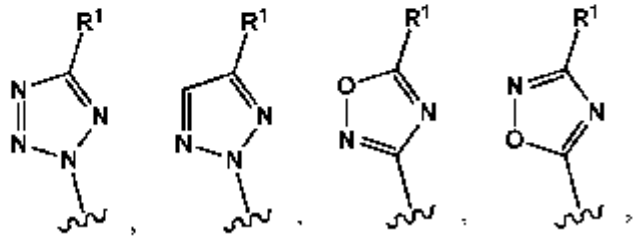
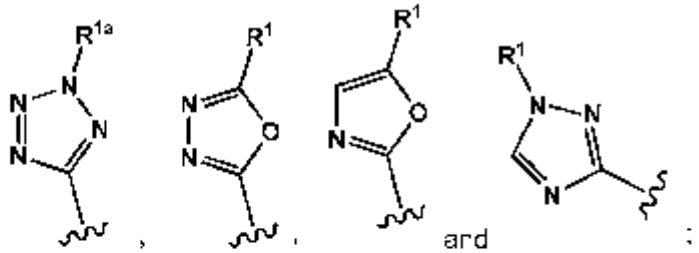
Embodiment 10.1: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)



(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

A is selected from the group consisting of

and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A^1 is CR^8 or N;

R^8 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- and –O-;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

E is a 5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C_{3-6}$ cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group

consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xd} and R^{Xc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, –

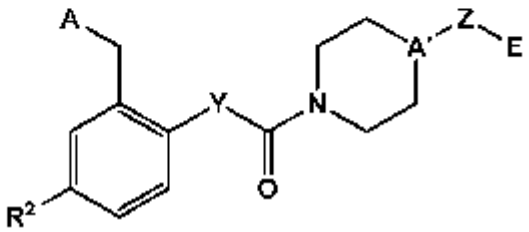
$(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

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

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 11: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

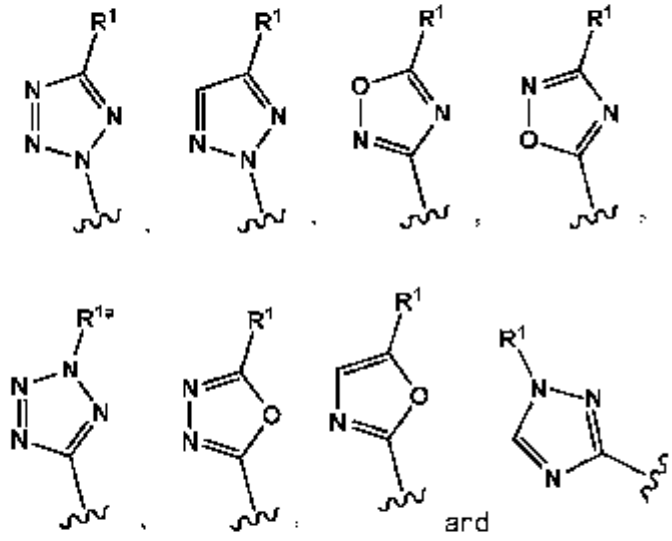


(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of



and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^8 or N;

R^8 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ and $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^8 is selected from H and C_{1-4} alkyl;

m, m1 and m2 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazolyl;

(ii) pyrazolyl;

(iii) oxazolyl;

(iv) isoxazolyl;

(v) pyridinyl;

(vi) thiazolyl;

(vii) triazolyl;

(viii) pyrimidinyl;

(ix) tetrazolyl;

(x) pyrazinyl; and

(xi) furanyl;

wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C_{3-6}$ cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-5$ or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-5$ or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-$phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group

consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

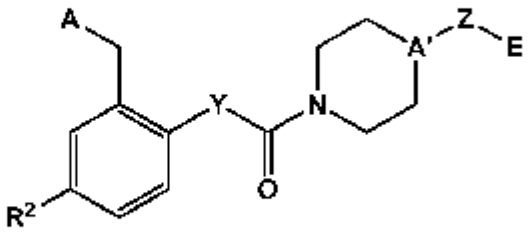
R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-5}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q and q1 are selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 11.1: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

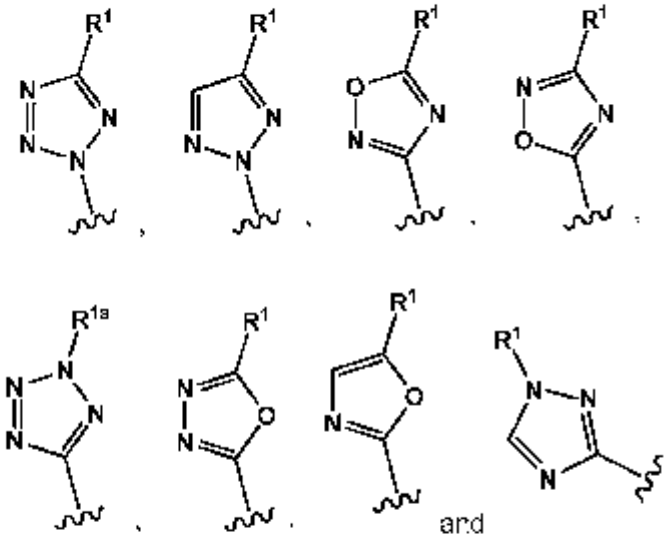


(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- and –O-;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazolyl;

(ii) pyrazolyl;

(iii) oxazolyl;

(iv) isoxazolyl;

(v) pyridinyl;

(vi) thiazolyl;

(vii) triazolyl;

(viii) pyrimidinyl;

(ix) tetrazolyl;

(x) pyrazinyl; and

(xi) furanyl;
wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;

- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

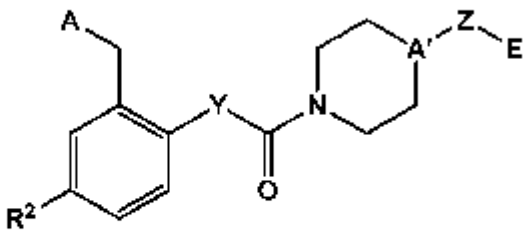
then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$;

and wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

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

then said triazolyl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 12: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

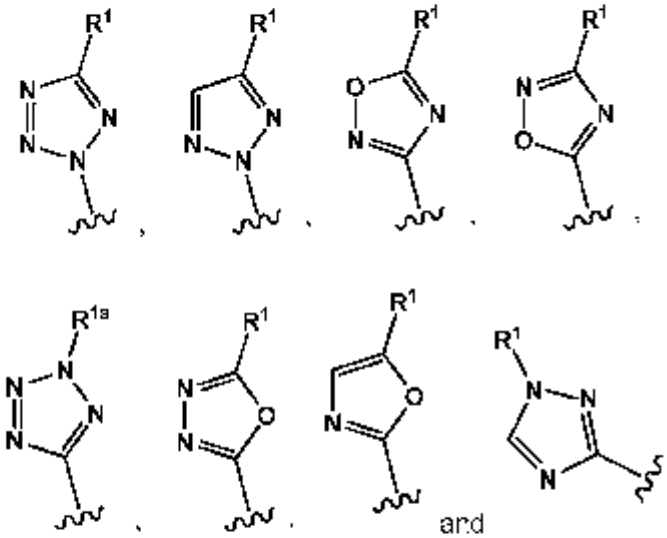


(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ and $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^8 is selected from H and C_{1-4} alkyl;

m, m1 and m2 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazol-2-yl;

(ii) oxadiazol-3-yl;

(iii) oxadiazol-5-yl;

(iv) pyrazol-1-yl;

(v) pyrazol-3-yl;

(vi) pyrazol-4-yl;

(vii) pyrazol-5-yl;
(viii) oxazol-2-yl;
(ix) oxazol-4-yl;
(xi) isoxazol-3-yl;
(xii) isoxazol-5-yl;
(xiii) pyridine-2-yl;
(xiv) thiazol-2-yl;
(xv) triazol-1-yl;
(xvi) triazol-2-yl;
(xvii) triazol-3-yl;
(xviii) pyrimidin-2-yl;
(ixx) pyrimidin-5-yl;
(xx) tetrazol-1-yl;
(xxi) tetrazol-2-yl;
(xxii) pyrazin-2-yl; and
(xxiii) furan-2-yl;
wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

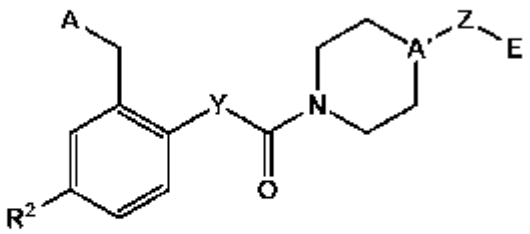
R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-5}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q and q1 are selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 12.1: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

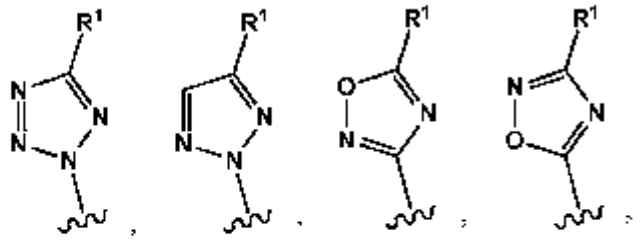


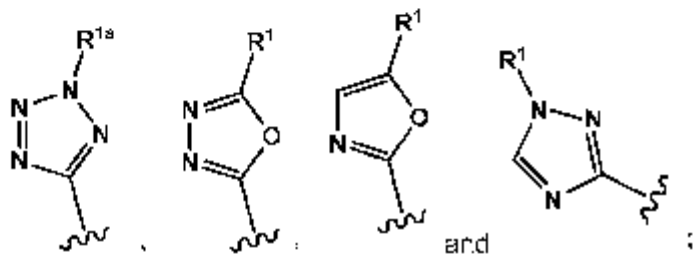
(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of





;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- and –O-;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazol-2-yl;

(ii) oxadiazol-3-yl;

(iii) oxadiazol-5-yl;

(iv) pyrazol-1-yl;

(v) pyrazol-3-yl;

(vi) pyrazol-4-yl;

(vii) pyrazol-5-yl;

(viii) oxazol-2-yl;

(ix) oxazol-4-yl;

(xi) isoxazol-3-yl;

(xii) isoxazol-5-yl;

(xiii) pyridine-2-yl;

(xiv) thiazol-2-yl;

(xv) triazol-1-yl;

(xvi) triazol-2-yl;

(xvii) triazol-3-yl;

(xviii) pyrimidin-2-yl;

(ixx) pyrimidin-5-yl;

(xx) tetrazol-1-yl;

(xxi) tetrazol-2-yl;

(xxii) pyrazin-2-yl; and

(xxiii) furan-2-yl;

wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c-C_{3-6}$ cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl,

oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-N$R^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C(=O)N$R^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

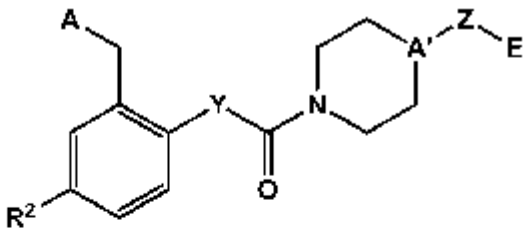
q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

- 1H-imidazol-4-yl;
- 1H-imidazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 2H-tetrazol-5-yl;
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,3-oxazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-5-yl;
- 1,3-thiazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- isothiazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 13: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

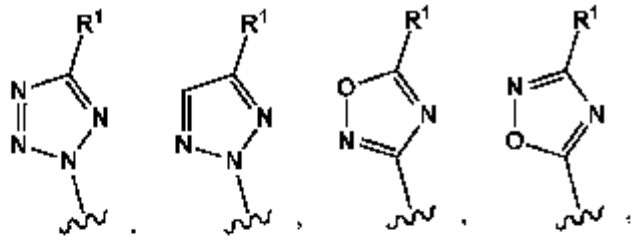


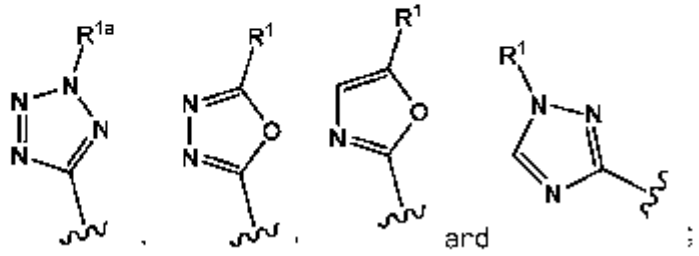
(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of





and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_n-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ and $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^8 is selected from H and C_{1-4} alkyl;

m, m1 and m2 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazol-2-yl;

(ii) oxadiazol-3-yl;

(iii) oxadiazol-5-yl;

(iv) pyrazol-1-yl;

(v) pyrazol-3-yl;

(vi) pyrazol-4-yl;

(ix) oxazol-4-yl;

(xii) isoxazol-5-yl;

(xiii) pyridine-2-yl;

(xvi) triazol-2-yl;

(ixx) pyrimidin-5-yl; and

(xxi) tetrazol-2-yl;

wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C_{3-6}$ cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q-C_{3-6}$cycloalkyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

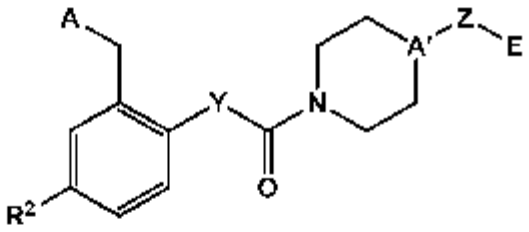
R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q and q1 are selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 13.1: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)

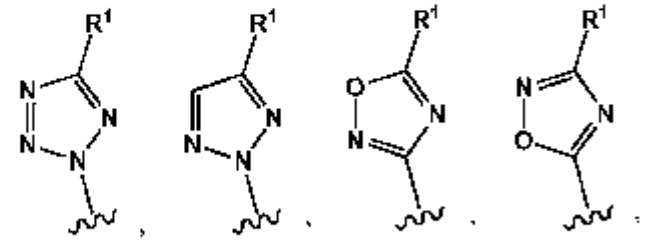
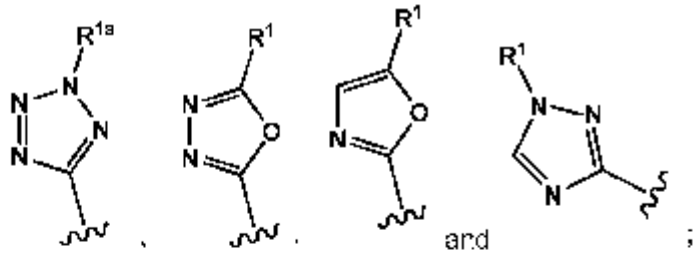


(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of

and ;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- and –O-;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazol-2-yl;

(ii) oxadiazol-3-yl;

(iii) oxadiazol-5-yl;

(iv) pyrazol-1-yl;

(v) pyrazol-3-yl;

(vi) pyrazol-4-yl;

(ix) oxazol-4-yl;

(xii) isoxazol-5-yl;

(xiii) pyridine-2-yl;

(xvi) triazol-2-yl;

(ixx) pyrimidin-5-yl; and

(xxi) tetrazol-2-yl;

wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

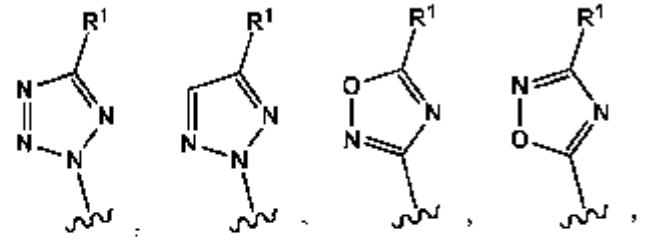
q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

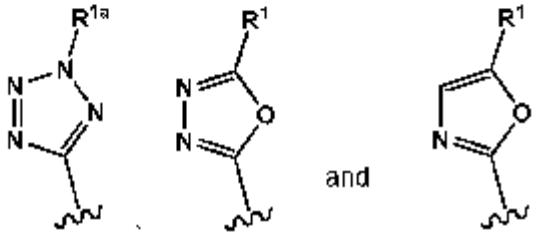
wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of

- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl;
- pyrazol-3-yl; and
- pyrazol-5-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{1-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

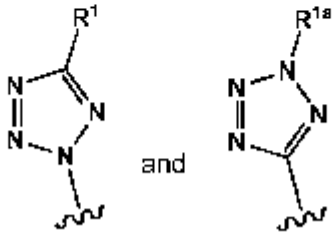
Embodiment 14: A compound or salt according to any one of embodiments 1 to 13, wherein A is selected from the group consisting of





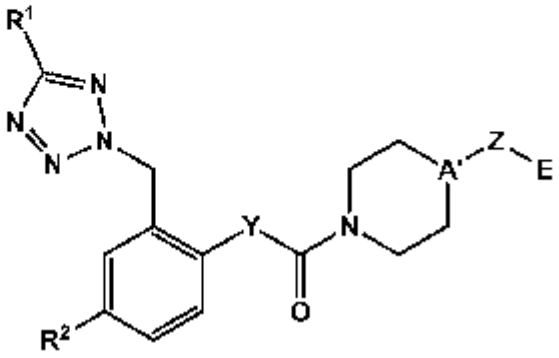
and

Embodiment 14.1: A compound or salt according to any one of embodiments 1 to 13, wherein A is selected from the group consisting of



and

Embodiment 15: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)



(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^6C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^6-(CH_2)_{m2}-$ and $-(CH_2)_{m1}-NR^6-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^3 is selected from H and C_{1-4} alkyl;

m, m1 and m2 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazol-2-yl;

(ii) oxadiazol-3-yl;

(iii) oxadiazol-5-yl;

(iv) pyrazol-1-yl;

(v) pyrazol-3-yl;

(vi) pyrazol-4-yl;

(ix) oxazol-4-yl;

(xii) isoxazol-5-yl;

(xiii) pyridine-2-yl;

(xvi) triazol-2-yl;

(ixx) pyrimidin-5-yl; and

(xxi) tetrazol-2-yl;

wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

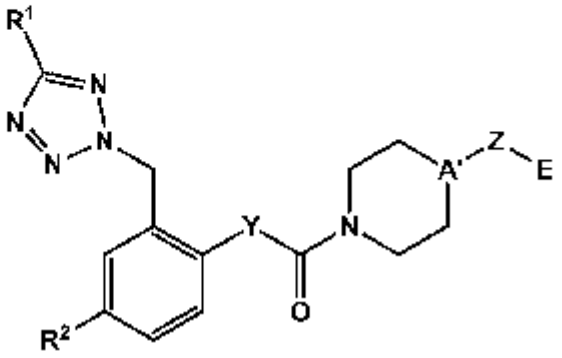
R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q and q1 are selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 15.1: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ia)



(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- and –O-;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazol-2-yl;

(ii) oxadiazol-3-yl;

(iii) oxadiazol-5-yl;

(iv) pyrazol-1-yl;

(v) pyrazol-3-yl;

(vi) pyrazol-4-yl;

(ix) oxazol-4-yl;

(xii) isoxazol-5-yl;

(xiii) pyridine-2-yl;

(xvi) triazol-2-yl;

(ixx) pyrimidin-5-yl; and

(xxi) tetrazol-2-yl;

wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xd}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

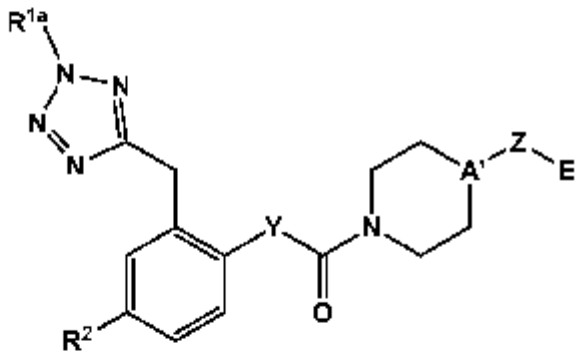
q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl; and
- pyrazol-3-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, –

$(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 16: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ib)



(Ib),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ and $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^8 is selected from H and C_{1-4} alkyl;

m, m1 and m2 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazol-2-yl;

(ii) oxadiazol-3-yl;

(iii) oxadiazol-5-yl;

(iv) pyrazol-1-yl;
(v) pyrazol-3-yl;
(vi) pyrazol-4-yl;
(ix) oxazol-4-yl;
(xii) isoxazol-5-yl;
(xiii) pyridine-2-yl;
(xvi) triazol-2-yl;
(ixx) pyrimidin-5-yl; and
(xxi) tetrazol-2-yl;
wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

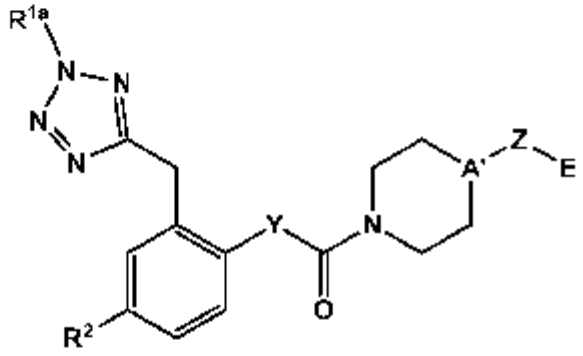
R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-5}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q and q1 are selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

Embodiment 16.1: A compound or salt according to embodiment 1, of formula (Ib)



(Ib),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, –C(=O)- and –O-;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazol-2-yl;

(ii) oxadiazol-3-yl;

(iii) oxadiazol-5-yl;

(iv) pyrazol-1-yl;

(v) pyrazol-3-yl;

(vi) pyrazol-4-yl;

(ix) oxazol-4-yl;

(xii) isoxazol-5-yl;

(xiii) pyridine-2-yl;

(xvi) triazol-2-yl;
(ixx) pyrimidin-5-yl; and
(xxi) tetrazol-2-yl;
wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_0$-C(=O)R^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_0$-C(=O)OR^{Xc}, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_0$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C(=O)$NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

wherein when E is a 5 membered heteroaryl selected from the group consisting of
- 1,3-oxazol-4-yl;
- 1,2,4-oxadiazol-3-yl;
- isoxazol-5-yl; and
- pyrazol-3-yl;

then said heteroaryl is substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-phenyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$.

Embodiment 17: A compound or salt according to any one of embodiment 1 to 16, wherein R^1 is methyl.

Embodiment 18: A compound or salt according to any one of embodiments 1 to 17, wherein R^2 is $-CF_3$, chloro, $-CF_2H$ or $-OCF_3$.

Embodiment 19: A compound or salt according to embodiment 18, wherein R^2 is $-CF_3$ or chloro.

Embodiment 20: A compound or salt according to any one of embodiments 1 to 19, wherein Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$ and $-C(CH_3)=CH-$.

Embodiment 21: A compound or salt according to any one of embodiments 1 to 19, wherein Y is selected from the group consisting of $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ and $-C(CH_3)=CH-$, more particularly $-O-CH_2-$ and $-C(CH_3)=CH-$.

Embodiment 22: A compound or salt according to any one of embodiments 8 to 21, wherein A' is CR^6 and R^6 is H.

Embodiment 23: A compound or salt according to any one of embodiments 8 to 22, wherein Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, wherein R^{7a} and R^{7b} are H and m is 0 or 1.

Embodiment 24: A compound according to embodiment 1 selected from the group consisting of

(S,E)-1-(2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-N-methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidine-2-carboxamide;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-N,N-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(piperidine-1-carbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyloxazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-methyloxazol-4-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-methyl 1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-2-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyloxazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-ethyl 1-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;

1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethanone;

(E)-1-(4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)but-2-en-1-one;

1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one;

(E)-3-(4-fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(5-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-fluoro-6-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyloxazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-chloro-6-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate;

4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 4-(5-methyloxazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(methylsulfonyl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)imidazolidin-2-one;

(E)-tert-butyl (1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)azetidin-3-yl)methylcarbamate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-3-carboxamide;

(E)-ethyl 1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethoxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one:

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yloxy)-N,N-dimethylbenzamide;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-acetylpiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-N-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidin-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide;

(E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yloxy)-N-methylacetamide;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(furan-2-carbonyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylic acid;

(E)-3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-(difluoromethoxy)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(5-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(hydroxy(4-methylthiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-tert-butyl 2-(3-methyl-4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazin-1-yl)acetate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-methyl 1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate;

(E)-tert-butyl 4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazine-1-carboxylate;

(R,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(4-methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-yl)methyl)-4-chlorophenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-chlorophenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(3-fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(5-fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-4-(3-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-3-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzonitrile;

(E)-3-(4-methoxy-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-3-yloxy)-N-ethylacetamide;

(E)-methyl 4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)morpholine-3-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(pyrimidin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-methyl 3-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)thiazolidine-2-carboxylate;

(E)-2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(3-(pyrrolidine-1-carbonyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yloxy)-N-propylacetamide;

(E)-2-methoxy-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetamide;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-4-fluoro-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)benzamide;

(E)-1-(4-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-N-methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidine-2-carboxamide;

(S,E)-4,4-difluoro-N-methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidine-2-carboxamide;

(E)-1-(4-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-2-(3-methylisoxazol-5-yl)acetamide;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1'-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)-1,4'-bipiperidin-2-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(5-cyclobutyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-1-(2-(methoxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-1-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)cyclopropanesulfonamide;

(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methylpyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-4-fluoro-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)benzenesulfonamide;

(E)-1-(4-((4-methoxybenzyl)(methyl)amino)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-N-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetamide;

(E)-1-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-methyl 1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-morpholino-2-oxoethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(4-fluorophenoxy)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-((2S,4S)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-1-(2-(hydroxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-1-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(morpholinomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-(morpholinomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one:

(E)-1-(4-benzylpiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyrazin-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-morpholinopyrimidin-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(3-(trifluoromethyl)morpholino)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-N-(2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide;

(E)-N-(2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide;

(E)-N-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propanamide;

(E)-N-(2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-N-methyl-2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxamide;

(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazole-4-carbonyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)morpholin-2-yl)ethylamino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione:

(E)-N-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanamide;

(E)-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanamide;

1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one;

1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentyl)piperidin-1-yl)-2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethanone;

(E)-1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butylamino)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)hexanamide; and

(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)ethoxy)ethyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Definitions:

"Halo" or "halogen", as used herein, may be fluoro, chloro, bromo or iodo.

"C_{1-4} alkyl", as used herein, denotes straight chain or branched alkyl having 1-4 carbon atoms. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6 or C_3, then the definition is to be amended accordingly, such as "C_1-C_4 alkyl" will represent methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl.

"C_{1-4} haloalkyl", as used herein, denotes straight chain or branched alkyl having 1-4 carbon atoms with at least one hydrogen substituted with a halogen. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6 or C_3, then the definition is to be amended accordingly, such as "C_1-C_4-Haloalkyl" will represent methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl that have at least one hydrogen substituted with halogen, such as where the halogen is fluorine: CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, $CF_3CF_2CHCF_3$ or $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

"C_{1-4} alkoxy", as used herein, refers to an –O-C_{1-4} alkyl group wherein C_{1-4} alkyl is as defined herein. Examples of such groups include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy or hexoxy and the like. As for alkyl unless a particular stucture is specified the terms propoxy, butoxy etc include all straight and branched chain forms having the appropriate number of carbon atoms e.g. propoxy includes n-propoxy and isopropoxy.

"C_{1-4} haloalkoxy" as used herein refers to an –O-C_{1-4} alkyl group wherein C_{1-4} alkyl is as defined herein and substituted with one or more halogen groups, e.g. –O-CF_3.

"C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl" as used herein refers to an –C_{1-3} alkyl-O-C_{1-3} alkyl group wherein C_{1-3} alkyl is as defined herein. Examples of such groups include methoxyethyl, methoxypropyl, ethoxypropyl.

"hydroxyl C_{1-4}alkyl", as used herein, denotes a straight chain or branched alkyl having 1-4 carbon atoms with at least one hydrogen substituted with a hydroxy group. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6 or C_3, then the definition is to be amended accordingly, such as "C_1-C_4 hydroxyalkyl" will represent methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl that have at least one hydrogen substituted with hydroxy.

"C_{3-6} cycloalkyl" as used herein refers to a saturated monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 6 carbon atoms. Examples of such groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. If a different number of carbon atoms is specified, then the definition is to be amended accordingly.

"C_{3-6} cycloalkenyl" as used herein refers to a partially saturated monocyclic hydrocarbon ring of 3 to 6 carbon atoms. Examples of such groups include cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and cyclohexa-1,4-dienyl. If a different number of carbon atoms is specified, then the definition is to be amended accordingly.

"Oxo" refers to =O.

The term "4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring" as used herein refers to a 4 to 8 membered saturated or partially saturated ring which may contain in addition to the nitrogen atom indicated in formula (I) 1 or 2 further heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen or sulphur. Suitable examples of such rings include pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl and azetidinyl.

The term "bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system" as used herein refers to a "4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring" as defined hereinbefore wherein two non-neighbouring carbon atoms (i.e. carbon atoms that are not directly bonded to each other) of the "4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring"

are connected via a saturated $-(CH_2)_n-$ carbon chain, where n is 1, 2 or 3. In one embodiment, n is 1 or 2. In another embodiment, n is 1.

The term "5 or 6 membered heteroaryl" refers to a 5 or 6 membered aromatic ring system which contains 1 to 3 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur. Examples of 5-membered heteroaryl rings in this instance include furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, or pyrazolyl. Examples of 6-membered heteroaryl rings include pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, or triazinyl.

The term "5 or 6 membered heterocyclyl ring" refers to a 5 or 6 membered saturated or partially unsaturated ring system which contains 1 to 3 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur. Suitable examples of such ring systems include pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, homomorpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolinyl, or oxazolinyl.

The term "9 to 10 membered fused bicyclic ring system" refers to a "5 or 6 membered heteroaryl" or a "5 or 6 membered heterocyclyl ring" as defined hereinbefore wherein two neighbouring atoms (i.e. atoms bonded directly to each other) of the "5 or 6 membered heteroaryl" or "5 or 6 membered heterocyclyl ring" form together a second ring which second ring contains 0, 1 or 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur.

The term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

As used herein, the term "subject" refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (*e.g.*, humans, male or female), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

As used herein, the term "inhibit", "inhibition" or "inhibiting" refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

As used herein, the term "treat", "treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or

reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment "treat", "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (*e.g.*, stabilization of a discernible symptom), physiologically, (*e.g.*, stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

As used herein, a subject is "in need of" a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

As used herein, when one embodiment refers to several other embodiments by using the term "according to any one of", for example "according to any one of embodiments 1 to 5", then said embodiment refers not only to embodiments indicated by the integers such as 1 and 2 but also to embodiments indicated by numbers with a decimal component such as 1.1, 1.2 or 2.1, 2.2, 2.3. For example, "according to any one of embodiments 1 to 3" means according to any one of embodiments 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7.

Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments.

The term "compounds of the (present) invention" or "a compound of the (present) invention" refers to a compound as defined in any one of embodiments 1 to 144.

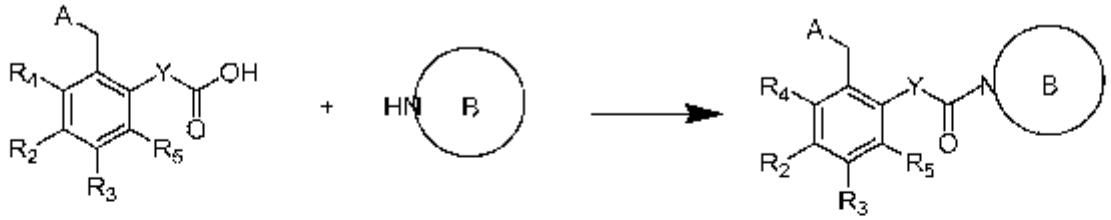
The compounds of the present invention may be prepared by the routes described in the following Schemes or the Examples.

In the following general methods, R4, R2, R3, R5, A, B, X and Y are as previously defined in the embodiments, or limited to designations in the Schemes. Unless otherwise stated, starting materials are either commercially available or are prepared by known methods.

Compounds of formula I, where Y is –CH2-CH2-, may be prepared from compounds of formula I, where Y is –CH=CH-, by hydrogenation over a suitable catalyst, such as palladium on carbon, in a suitable solvent, such as ethanol at room temperature.

Compounds of formula I may be prepared from compounds of formula II and III as illustrated in Scheme 1. by using a suitable coupling reagent, such as T3P or HATU and an organic base such as triethylamine, in a suitable organic solvent such as DMF, ethylacetate or dichloromethane, at a temperature from 25°C to 50°C, preferably at 25°C.

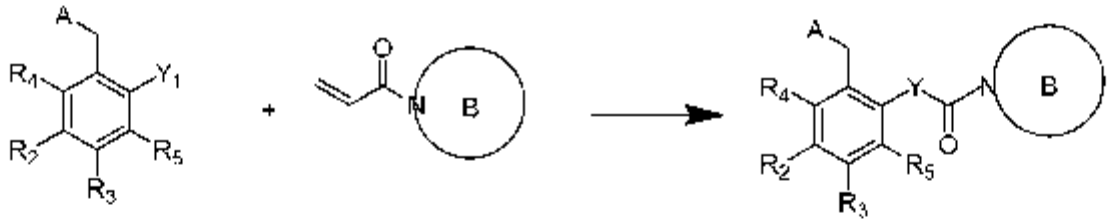
Scheme 1



Alternatively, when Y is CH=CH, compounds of formula I may be prepared from compounds of formula IV and V as illustrated in Scheme 2, wherein Y1 is a halogen group, preferably a bromine. The coupling reaction requires suitable "Heck" conditions of a palladium catalyst and phosphine ligand, such as palladium II acetate and tri-o-tolyl phosphine, and a suitable organic base, such as triethylamine, in an organic solvent such as DMF, at a temperature of 60°C to 120°C, preferably at 80°C. Those skilled in the art will appreciate that other catalyst/phosphine combinations and solvents may also be suitable.

Compounds of formula V may be prepared by compounds of formula III by reaction with acryloyl chloride in the presence of a base, such as triethylamine, in a suitable solvent such as dichloromethane at a temperature of 0°C.

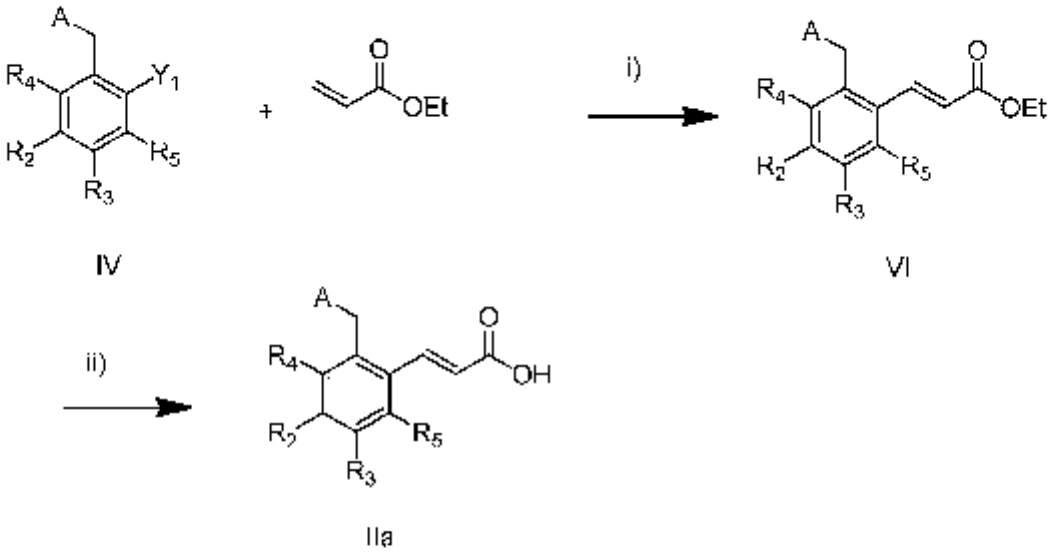
Scheme 2



When Y is CH=CH, compounds of formula IIa can be prepared from compounds of formula IV, where Y1 is a halogen group, preferably bromine, as illustrated in Scheme 3.

Step i) Compounds of formula VI can be prepared from compounds of formula IV using "Heck" coupling conditions with ethyl acrylate, such as palladium II acetate and tri-o-tolyl phosphine, and a suitable organic base, such as triethylamine in an organic solvent such as DMF, at a temperature of 60°C to 120°C, preferably at 80°C. Those skilled in the art will appreciate that other catalyst/phosphine combinations and solvents may also be suitable. Step ii) Compounds of formula IIa can be prepared from compounds of formula VI using an alkaline solution, such as sodium hydroxide solution, in an organic solvent such as ethanol, at a temperature of 0°C to 50°C, preferably at room temperature.

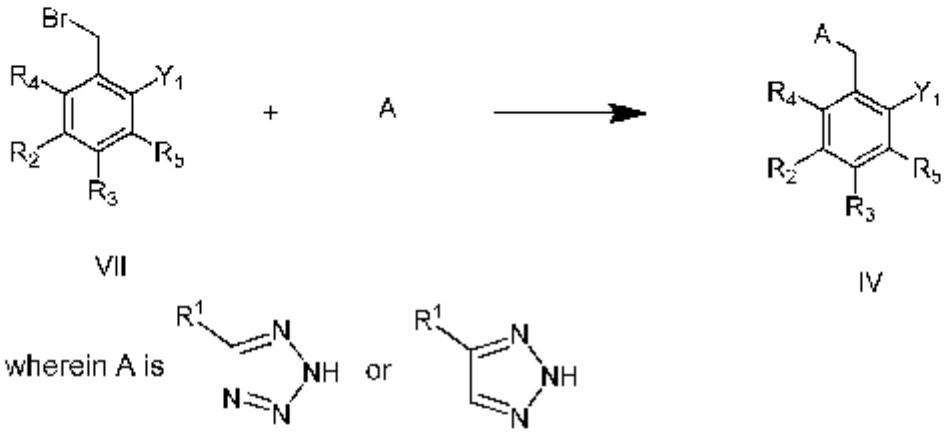
Scheme 3



Compounds of formula II where Y is $-CH_2-CH_2-$ can be prepared from compounds of formula IV analoguously to Scheme 3 by the replacing ethyl acrylate with acrolein diethylacetal.

When A is a nitrogen linked tetrazole or triazole, compounds of formula IV can be prepared as illustrated in Scheme 4 from compounds of formula VII, where Y_1 is a halogen, preferably bromine or an ester group, preferably methylester, by an alkylation reaction using a suitable base, such as potassium carbonate, in a suitable solvent such as DMF at a temperature of -10°C to 50°C, preferably 0°C to room temperature. The heterocycle A is either commercially available or synthesized by known procedures.

Scheme 4

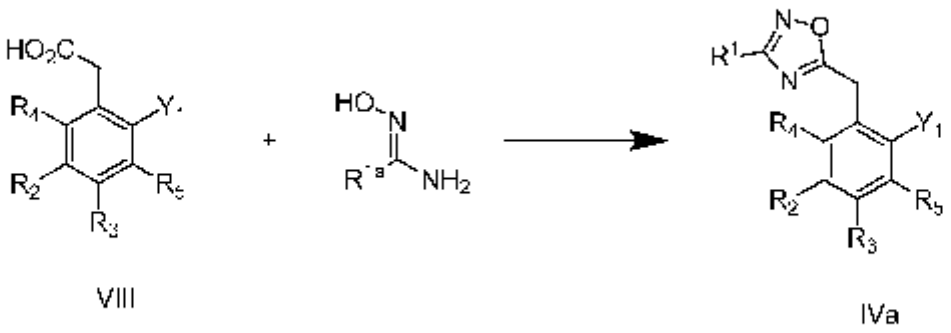


VII IV

wherein A is or

When A is 1,2,4 oxadiazole, compounds of formula IV may be prepared from compounds of formula VIII, where Y1 is a halogen, preferably bromine, and are either commercially available or synthesized by known procedures, as illustrated in Scheme 5. The procedure follows a cyclisation-condensation reaction with an hydroxyl amidine, such as hydroxyl acetamidine, and a suitable coupling reagent, such as T3P or HATU, in the presence of a base, such as triethylamine, in a suitable solvent, such as DMF at a temperature of 100°C to 180°C. R^{1a} is C_{1-4}alkyl.

Scheme 5



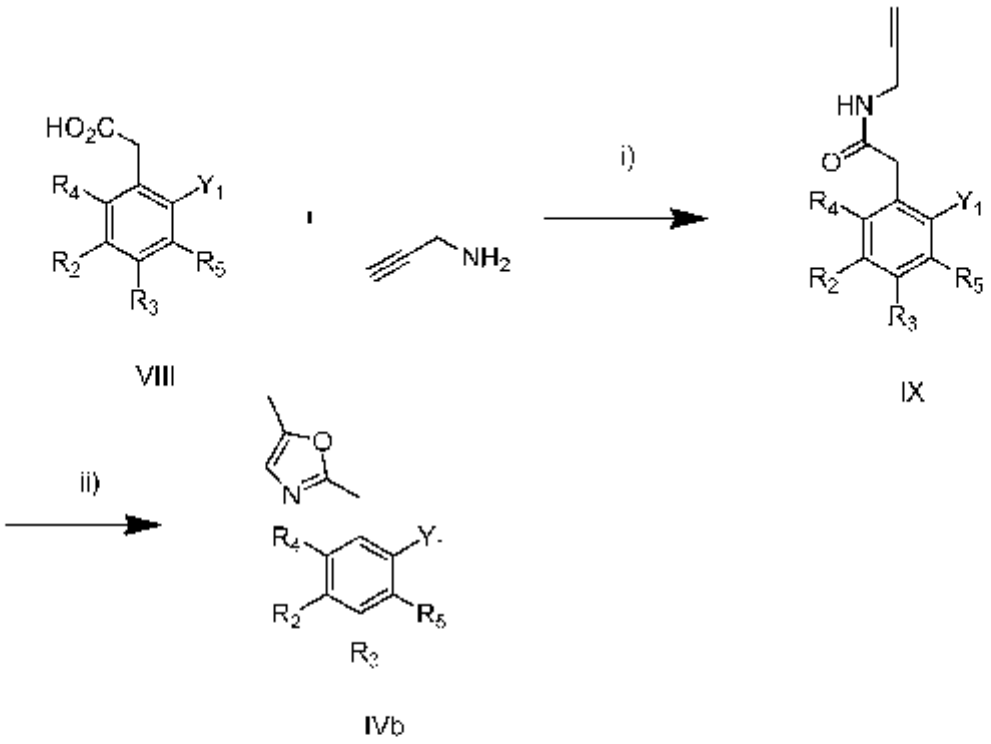
VIII IVa

When A is oxazole compounds of formula IV may be prepared from compounds of formula VIII, where Y1 is a halogen, preferably bromine, as illustrated in Scheme 6.

Step i) Compounds of formula IX may be prepared from compounds of formula VIII by a coupling reaction with prop-2-yn-1-amine using a suitable coupling reagent such as T3P or HATU in the presence of an organic base, such as triethylamine, in a suitable solvent such as DMF, ethyl acetate or DCM at a temperature of 0°C to 50°C, preferably at room temperature.

Step ii) Compounds of formula IVb can be prepared from compound of formula IX by a cyclisation – condensation reaction under strong acid conditions, such as triflic acid, in a suitable solvent such as 1,4 dioxane , at a temperature of 50°C to 120°C, preferably at 90°C. Those skilled in the art would appreciate that other annulation methods are known for the synthesis of an oxazole rings.

Scheme 6

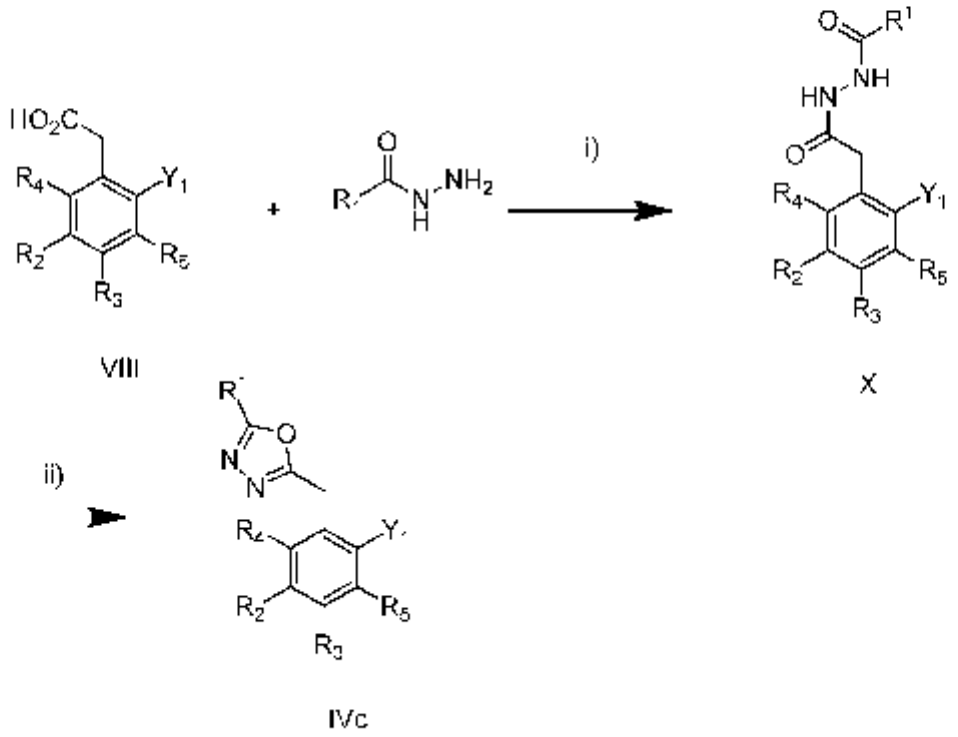


Alternatively, when A is 1,3,4 oxadiazole, compounds of formula IV may be prepared from compounds of formula VIII, where Y1 is a halogen, preferably a bromine, as illustrated in Scheme 7.

Step i) Compounds of formula X may be prepared from compounds of formula VIII by a coupling reaction with an acyl hydrazide, such as acetohydrazide, using a suitable coupling reagent such as T3P or HATU in the presence of an organic base such as triethylamine, in a suitable solvent such as DMF, ethyl acetate or DCM at a temperature of 0°C to 50°C, preferably at room temperature.

Step ii) Compounds of formula IVc can be prepared from compounds of formula X by a cyclisation – condensation reaction with a suitable reagent such as the Burgess reagent or triphenyl phosphine with hexachloroethane and a suitable organic base such as triethylamine. The reaction is performed in a suitable solvent such as THF or DCM at a temperature between 25°C and solvent reflux, preferably at solvent reflux.

Scheme 7



When A is the alternate 1,2,4 oxadiazole, compounds of formula IV may be prepared from compounds of formula VII where Y1 is a halogen, preferably bromine, as illustrated in Scheme 8.

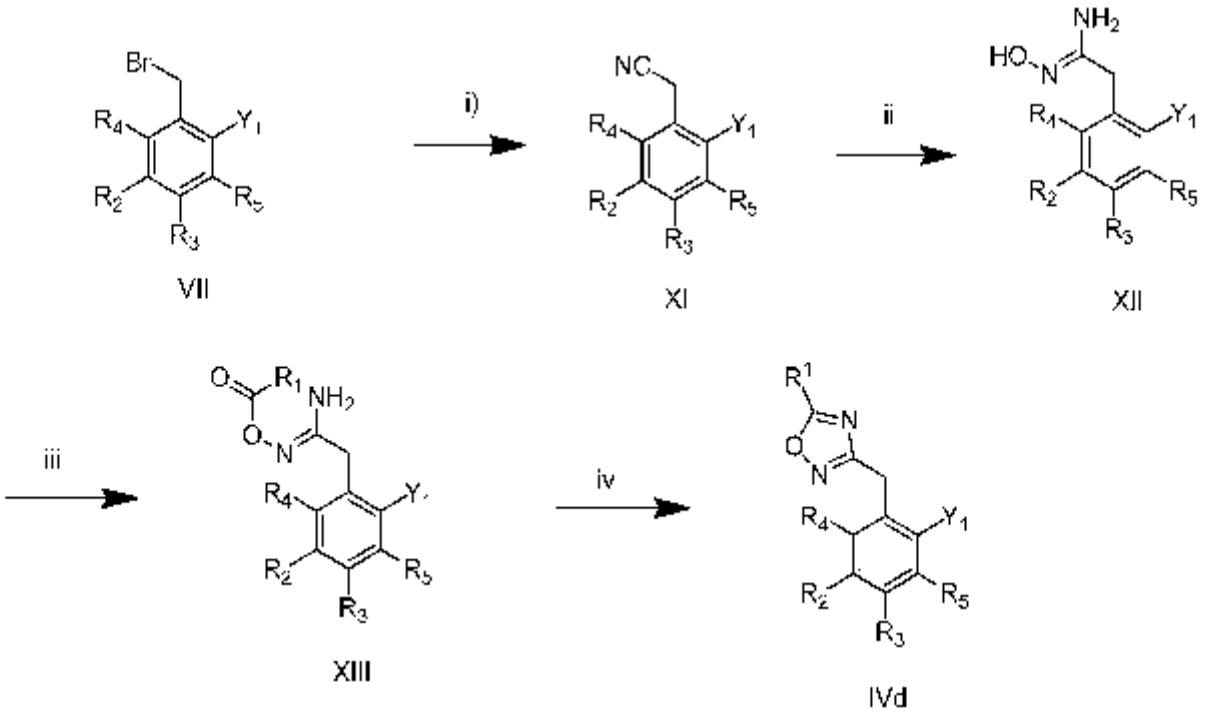
Step i. Compounds of formula XI may be prepared from compounds of formula VII by a nucleophilic substitution reaction with a cyanide reagent. such as potassium cyanide, in a suitable solvent such as THF or DMF, at a temperature of 0°C to 50°C, preferably at room temperature.

Step ii. Compounds of formula XII may be prepared from compounds of formula XI by a reaction with hydroxylamine in the presence of a base, such as potassium carbonate, in a suitable solvent such as ethanol at a temperature of 80°C to 120°C, preferably 95°C.

Step iii. Compounds of formula XIII may be prepared from compounds of formula XII by an acylation reaction with a suitable acetylating reagent, such as acetyl chloride or a carboxylic acid together with a suitable coupling reagent, such as T3P or HATU in the presence of an organic base, such as triethylamine, in a suitable solvent such as DCM or THF, at a temperature of 0°C to 50°C, preferably at room temperature. The acyl halide or carboxylic acid is either commercially available or synthesized from known procedures.

Step iv. Compounds of formula IVd may be prepared from compounds of formula XIII by a cyclisation- condensation reaction using a suitable reagent such as hexachloroethane in an acidic solvent such acetic acid, at a temperature of 80°C to 120°C, preferably at 100°C.

Scheme 8

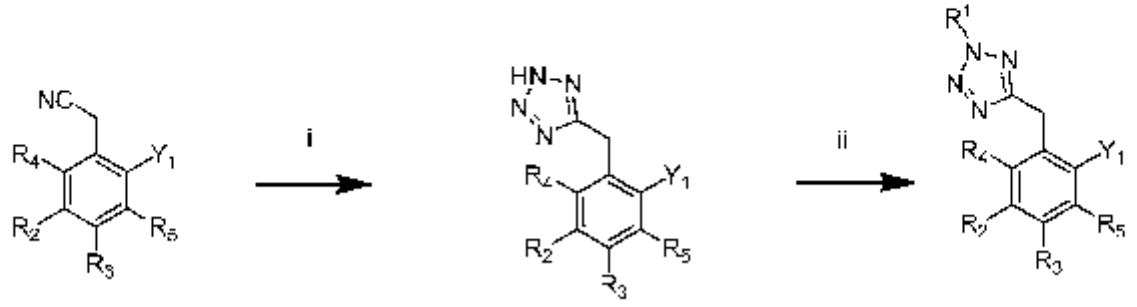


When A is a carbon linked tetrazole, compounds of formula IV may be prepared from compounds of formula XI, where Y1 is a halogen, preferably bromine, or an ester group, preferably methylester, as illustrated in Scheme 9.

Step i: Compounds of formula XV may be prepared from compounds of formula XI by reaction with an azide, such as sodium azide in a suitable solvent such as toluene at a temperature of 80°C to 120°C, preferably at reflux temperature.

Step ii. Compounds of formula IVe may be prepared from compounds of formula XV by alkylation with a suitable alkylating agent such as methyl iodide, in the presence of a suitable base, such triethylamine, in a suitable solvent such as DMF, or MeCN, at a temperature of 25°C to 100°C, preferably 80°C.

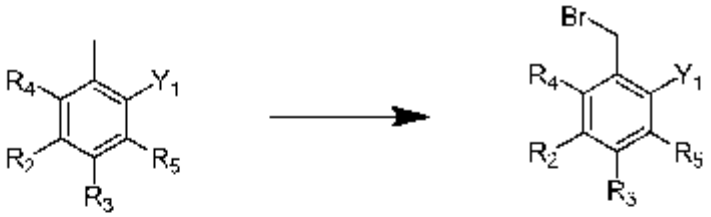
Scheme 9



XI XV IVe

Compounds of formula VII may be prepared from compounds of formula XVI, which are either commercially available or synthesized by known procedures, where Y1 is a halogen, preferably bromine or an ester group, preferably methylester, by a bromination reaction illustrated in Scheme 10 using a suitable brominating agent, such as N-bromosuccinimide and a radical initiator such as AIBN in a suitable solvent such as tBuOAc at a temperature of 80°C to 120°C, preferably at 90°C.

Scheme 10



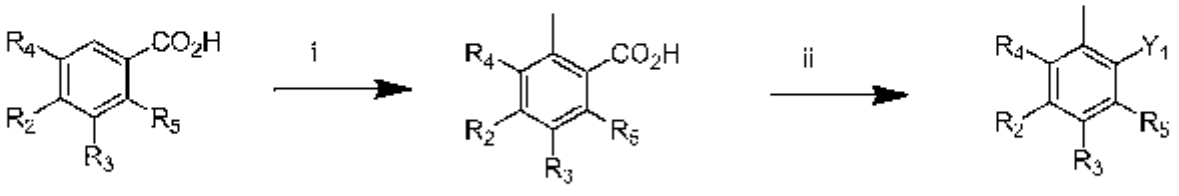
XVI VII

When Y1 is an ester, such as a methyl ester, compounds of formula XVI may be prepared from compounds of formula XVII as illustrated in Scheme 11.

Step 1. Compounds of formula XVIII may be prepared from compounds of formula XVII using methods described in the literature. G.P Lahm *et. al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 4898-4906.

Step ii. Compounds of formula XVI may be prepared from compounds of formula XVIII by esterification in a suitable alcoholic solvent, such as methanol, in the presence of a strong acid, such as sulfuric acid, at reflux temperature.

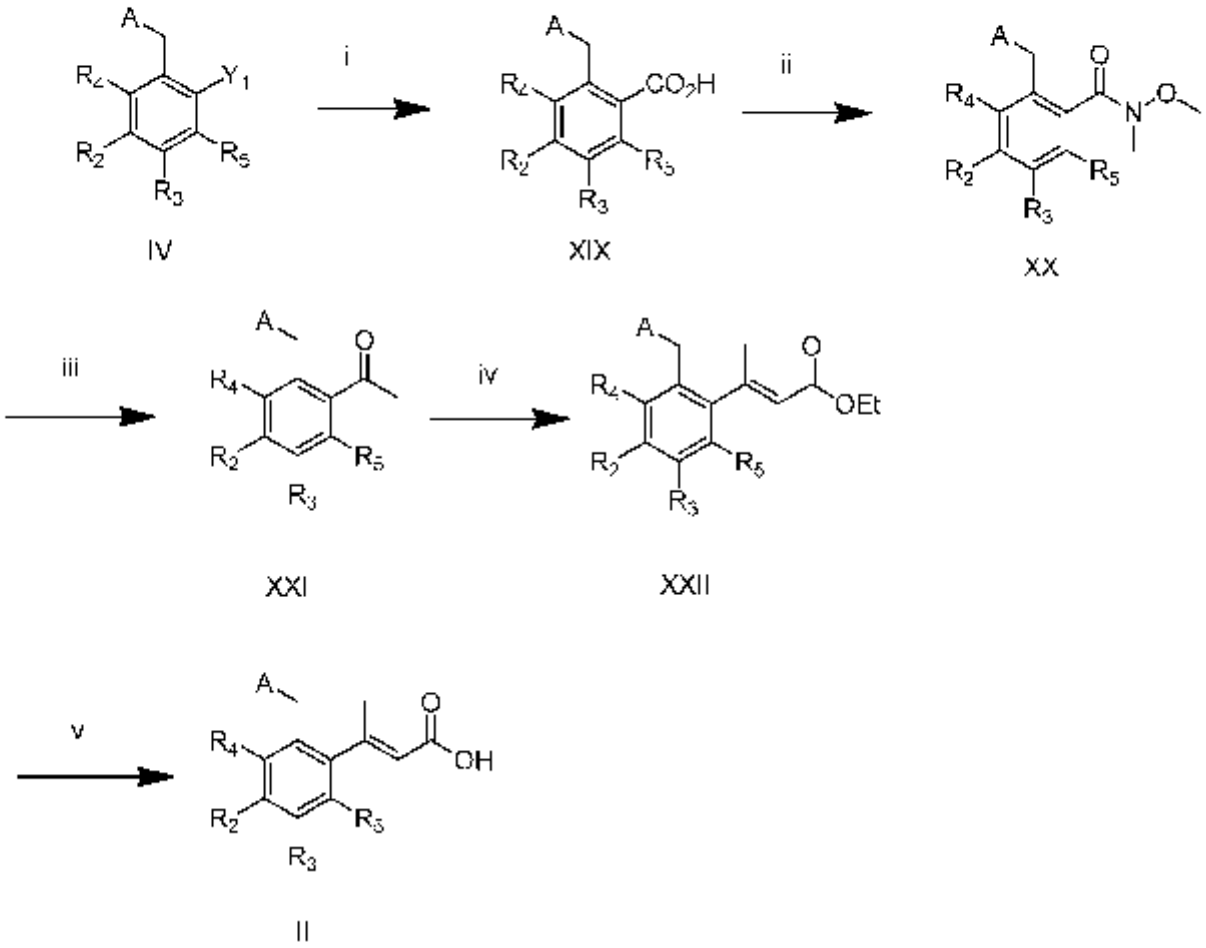
Scheme 11



XVII XVIII XVI

When Y is CH3CH=CH, Compounds of formula II, may be prepared from compounds of formula IV where Y1 is an ester, such as a methyl ester, as illustrated in Scheme 12.

Scheme 12



IV XIX XX

XXI XXII

II

Step i. Compounds of formula XIX may be prepared from compounds of formula IV by standard saponification conditions known to those skilled in the art.

Step ii. Compounds of formula XX may be prepared from compounds of formula XIX by a coupling reaction with N,O-dimethylhydroxylamine using a suitable coupling reagent such as

HATU or T3P in the presence of a suitable base, such as triethylamine, in a suitable solvent such as DMF or EtOAc, at a temperature of 0°C to 50°C, preferably at room temperature.

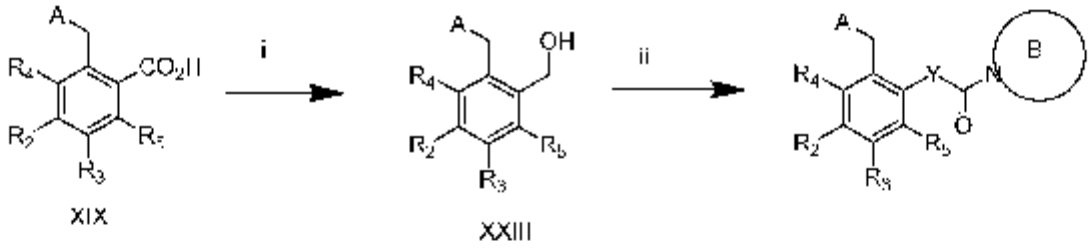
Step iii. Compounds of formula XXI may be prepared from compounds of formula XX by a nucleophilic substitution reaction with a suitable Grignard reagent, such methylmagnesium bromide, in a suitable solvent such as THF or diethylether at a temperature of -78°C to 0°C, preferably at -78°C.

Step iv. Compounds of formula XXII may be prepared from compounds of formula XXI by reaction with a suitable ylid such as triethylphosphonoacetate and sodium hydride, in a suitable solvent such as THF at a temperature of 0°C to 60°C.

Step v. Compounds of formula II may be prepared from compounds of formula XXII by standard saponification conditions known to those skilled in the art.

When Y is -CH2-O-, Compounds of formula I, may be prepared from compounds of formula IV where Y1 is an ester, such as a methyl ester, as illustrated in Scheme 13.

Scheme 13



XIX XXIII

Step i. Compounds of formula XXIII may be prepared from compounds of formula XIX by reduction of the carboxylic acid group using a reducing agent such as borane. THF complex in a suitable solvent such as THF, at a temperature of 25°C to 50°C, preferably at 50°C.

Step ii. Compounds of formula I may be prepared from compounds of formula XXIII by a coupling reaction with compounds of formula III using a phosgene equivalent, such as triphosgene or carbonyl diimidazole, preferably carbonyl diimidazole, in a suitable solvent such as DMF at a temperature of 0°C to 25°C, preferably 25°C.

Compounds of formula III are either commercially available or synthesized by known procedures or by the following Schemes where P is a protecting group. Protection and deprotection strategies are known to those skilled in the art, examples of which can be found in the publication 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Green *et al.* Unless otherwise stated, starting materials are either commercially available or synthesized by known

procedures. In the following Schemes, R^{En} and R^{Eb} are independently selected from H, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy, and n is as previously defined in the embodiments.

Compounds of formula III where Q is an $-(CR^{Ea}R^{Eb})_n$-1,3,4-oxadiazole, may be prepared from compounds of formula XXIV, by a coupling –cyclisation-condensation sequence illustrated in Scheme 14.

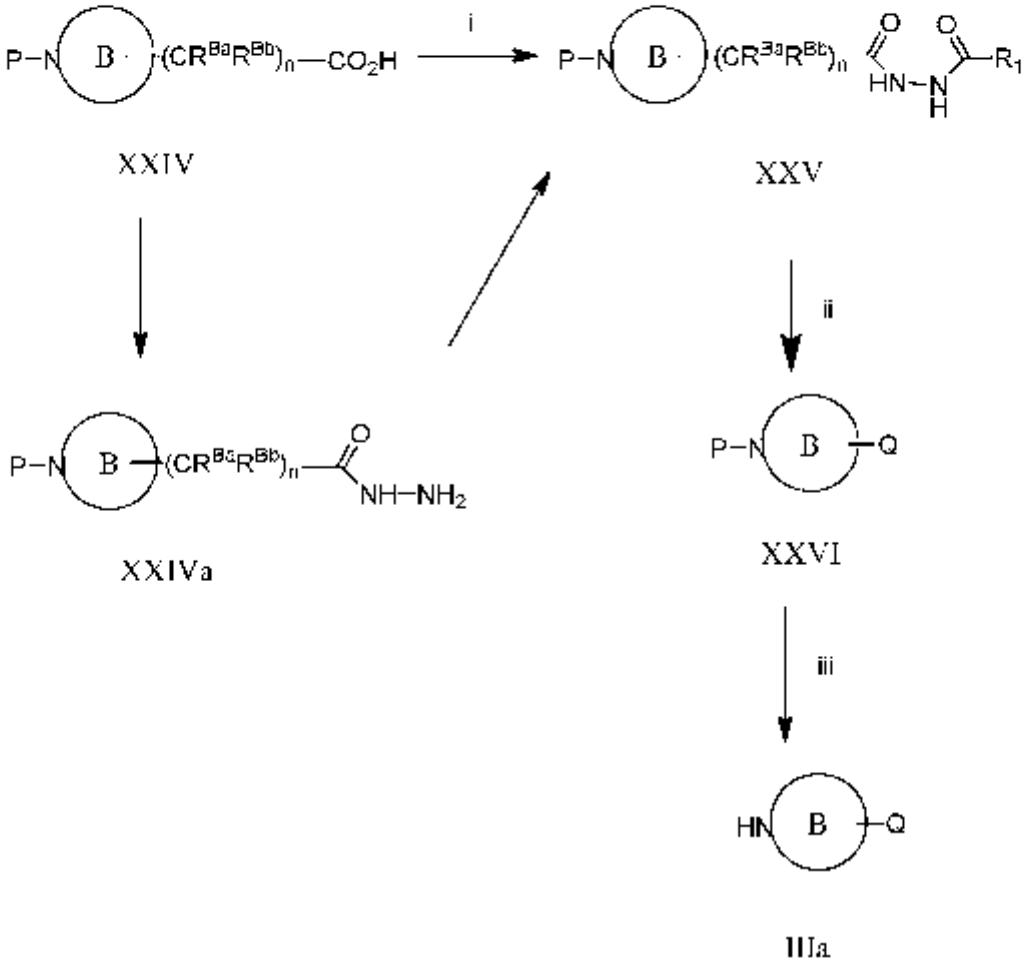
Step i) Compounds of formula XXV may be prepared from compounds of formula XXIV by a coupling reaction with an acyl hydrazide, such as acetohydrazide and a coupling reagent such as HATU or T3P, in the presence of a suitable base such as triethylamine, in a suitable solvent such DMF or EtOAc at a temperature of 0 to 50 °C, preferably at room temperature.

Step ii) Compounds of formula XXVI may be prepared from compounds of formula XXV by a cyclisation condensation step using a suitable activating agent, such as the Burgess reagent or triphenyl phosphine with hexachloroethane, and a suitable organic base, such as triethylamine or diiospropylethylamine. The reaction is performed in a suitable solvent such as THF or DCM at a temperature between 25°C and solvent reflux, preferably at solvent reflux.

Step iii. Compounds of formula IIIa may be prepared from compounds of formula XXVI by a deprotection step using standard deprotection chemistry known to those skilled in the art. For example if P is an tertbutoxycarbonate group then suitable deprotection reagents are strong acids such as trifluoroacetic acid.

Alternatively, Compounds of formula XXIVa may be prepared from compounds of formula XXIV by reaction with a protected form of hydrazine such as tert-butyl hydrazinecarboxylate, with a suitable coupling reagent, such as T3P or HATU, in the presence of a suitable base such as triethylamine, in a suitable solvent such as DMF or DCM at a temperature of 0°C to 50°C, preferably at room temperature. Compounds of formula XXV may be prepared from compounds of formula XXIVa by a coupling reaction with a carboxylic acid using a suitable coupling reagent, such as T3P or HATU, in the presence of a suitable base such as triethylamine, in a suitable solvent such as DMF or DCM at a temperature of 0°C to 50°C, preferably at room temperature.

Scheme 14



Analogous to Scheme 14, Compounds of formula III where Q is an $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-1,2,4-oxadiazole ring, may be prepared from compounds of formula XXIV, by replacing the acyl hydrazide in step i with an hydroxyl amidine such as hydroxylacetamidine.

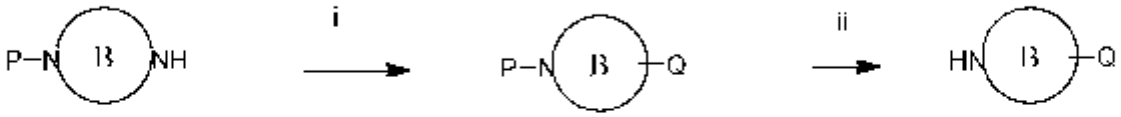
Also, Compounds of formula III may be prepared from compounds of formula XXIV by a coupling reaction with the appropriate primary or secondary amine. Suitable coupling reagents are T3P or HATU in the presence of a suitable base such as triethylamine, in a suitable solvent such as DMF or ethylacetate at 25°C to 50°C, preferably at room temperature.

Compounds of formula III may be prepared from compounds of formula XXVII, by a reductive amination chemistry using suitable aldehydes or ketones and a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride or picoline borane, in a suitable solvent such as methanol or THF, at room temperature, as illustrated in Scheme 15. Alternatively, compounds of formula III may be prepared from compounds of formula XXVII by coupling reaction with the appropriate carboxylic acid. Suitable coupling reagents are

T3P, or HATU, in the presence of a suitable base, such as triethylamine, in a suitable solvent, such as DMF or ethyl acetate, at a temperature of 25oC to 50oC, preferably at room temperature.

Alternatively, Compounds of formula IIIb may be prepared from compounds of formula XXVII by reaction with a sulfonyl chloride, such as cyclopropyl sulfonyl chloride or benzene sulfonyl chloride, in the presence of a suitable base, such as triethylamine, in a suitable solvent, such as dichloromethane at a temperature of 0ºC to 25ºC

Scheme 15



XXVII XXVI IIIb

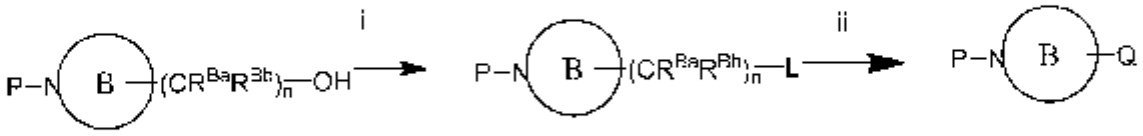
Compounds of formula IIIc may be prepared from compounds of formula XXVIII, by an activation reaction to give a leaving group L followed by an SN2 displacement reaction as illustrated in Scheme 16.

Step i. Compounds of formula XXIX may be prepared from compounds of formula XXVIII by activation to a leaving group with a suitable reagent, such as methane sulphonyl chloride or p-toluene sulfonyl chloride, in the presence of a suitable base such as triethylamine, in a suitable solvent such as THF at a temperature of 0ºC to 25ºC, preferably at 0ºC.

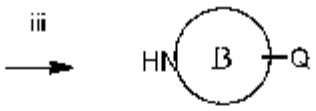
Step ii. Compounds of formula XXIV may be prepared from compounds of formula XXIX by direct displacement of the leaving group with a suitable nucleophile, such as tetrazole, triazole, pyrazole, alkoxide, and lactams such as pyrrolidinone in the presence of a suitable base such as potassium carbonate, cesium carbonate or sodium hydride, in a suitable solvent such as THF or DMF and a temperature of 0ºC to 120ºC. Those skilled in the art would know that other activation reagents, nucleophiles and bases are possible. For example the 'Mitsonobu' reaction is an alternative protocol known to those skilled in the art using substituted phenols as the nucleophilic component.

Alternatively, Compounds of formula III may be prepared from compounds of formula XXVIII by an alkylation reaction with an alkyl halide using a suitable base, such as sodium hydride, in a suitable solvent such as THF or DMF at a temperature of 0ºC to 100ºC, preferably at room temperature.

Scheme 16



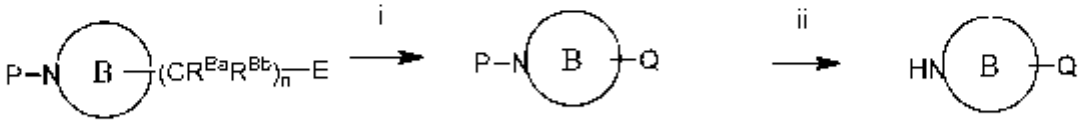
XXVIII XXIX XXIV



IIIc

Compounds of formula IIId may be prepared from compounds of formula XXX by a nucleophilic addition reaction with a suitable electrophilic group as illustrated in Scheme 17, where E is an electrophilic group, such as an epoxide, ketone or aldehyde. Suitable nucleophiles include heterocycles such as pyrazole in the presence of a suitable base such as sodium hydride or potassium carbonate, or Grignard reagents such as phenyl magnesium bromide. The reaction is conducted in a suitable solvent, such as THF or DMF at a temperature of 0°C to 120°C Compounds of formula XXX are either commercially available or synthesized by known procedures.

Scheme 17



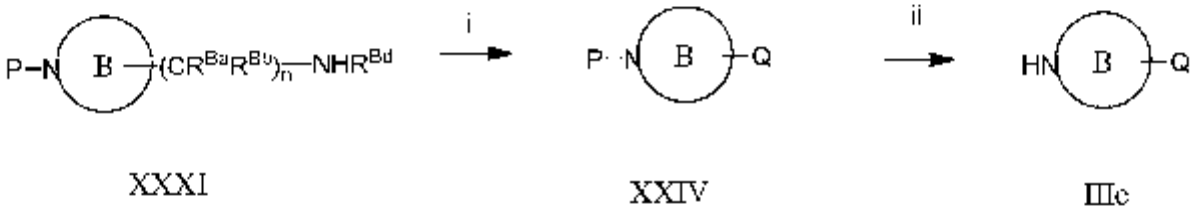
XXX XXIV IIId

Compounds of formula IIIc may be prepared from compounds of formula XXXI, by coupling with the appropriate carboxylic acid as illustrated in Scheme 18. Suitable coupling reagents are T3P, or HATU, in the presence of a suitable base, such as triethylamine. in a suitable solvent, such as DMF or ethyl acetate, at a temperature of 25°C to 50°C, preferably at room temperature.

Alternatively, Compounds of formula III may be prepared from compounds of formula XXXI by reaction with a sulfonyl chloride, such as cyclopropyl sulfonyl chloride or benzene sulfonyl

chloride, in the presence of a suitable base, such as triethylamine, in a suitable solvent, such as dichloromethane at a temperature of 0°C to 25°C.

Scheme 18



XXXI XXIV IIIc

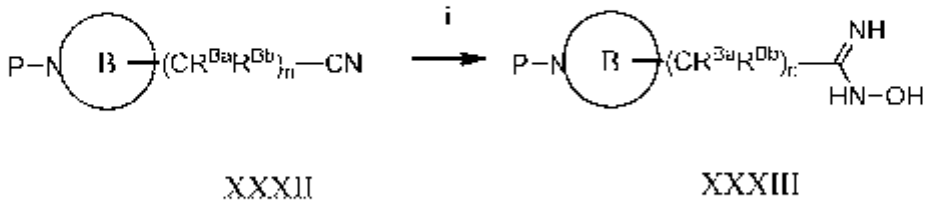
Compounds of formula IIIf may be prepared from compounds of formula XXXII by a coupling, cyclisation condensation sequence, illustrated in Scheme 19.

Step i. Compounds of formula XXXIII may be prepared from compounds of formula XXXII by reaction with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a suitable base, such as tetramethylguanidine, in a suitable solvent such as methanol at a temperature of 50°C to 100°C preferably at solvent reflux.

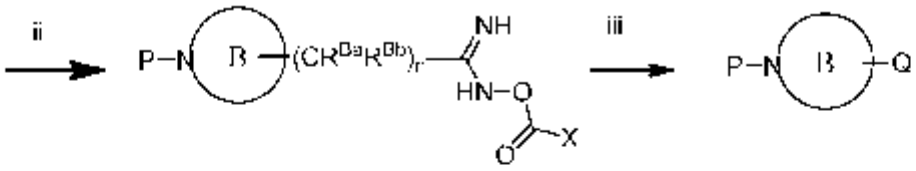
Step ii. Compounds of formula XXXIV may be prepared from compounds of formula XXXIII by a coupling reaction with a carboxylic acid, which is either commercially available or synthesized by known procedures, using coupling reagents, such as HATU or T3P, in the presence of a suitable base, such as triethylamine, in a suitable solvent, such as DCM, DMF or EtOAc, at a temperature of 25°C to 50°C, preferably at room temperature.

Step iii. Compounds of formula XXVI may be prepared from compounds of formula XXXIV by heating in the presence of a dehydrating reagent such as dried molecular sieves, in a suitable solvent, such as toluene, at reflux temperature.

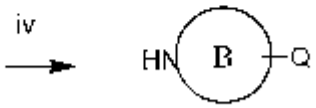
Scheme 19



XXXII XXXIII



XXXIV XXVI



IIIf

Compounds of the present invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known to those skilled in the art.

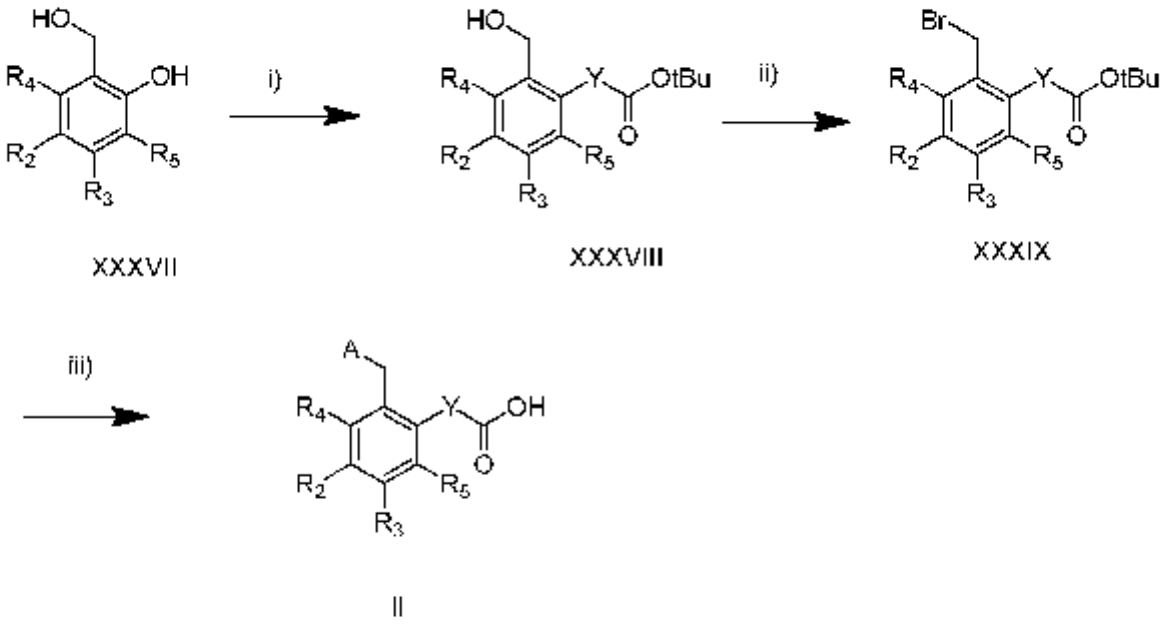
When Y is –O-CH2-, Compounds of formula II may be prepared from compounds of formula XXXVII as illustrated in Scheme 20.

Step i. Compounds of formula XXXVIII may be prepared from compounds of formula XXXVII by an alkylation reaction with a halo acetate, such as tert-butyl 2-bromoacetate, in the presence of a base, such as potassium carbonate, in a suitable solvent such as THF or MeCN at 25°C to 50°C, preferably at room temperature.

Step ii. Compounds of formula XXXIX may be prepared from compounds of formula XXXVIII by a bromination reaction with a brominating agent, such as hexabromoacetone and triphenyl phosphine, in a suitable solvent, such as MeCN, at 25°C to 80°C, preferably at 40°C.

Step iii. Compounds of formula II may be prepared from compounds of formula XXXIX, by chemistry illustrated in Scheme 4, where Y1 is –O-CH2-CO2tBu.

Scheme 20



Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group", unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (i.e. without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (*e.g.* by enzymatic cleavage).

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known to those skilled in the art. For example, salts of compounds of the present invention having acid groups may be formed, for example, by treating the

compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, *e.g.* the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates, such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner. *e.g.* by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of the present invention containing acid and basic salt-forming groups, *e.g.* a free carboxy group and a free amino group, may be formed, *e.g.* by the neutralisation of salts, such as acid addition salts, to the isoelectric point, *e.g.* with weak bases, or by treatment with ion exchangers.
Salts can be converted into the free compounds in accordance with methods known to those skilled in the art. Metal and ammonium salts can be converted, for example, by treatment with suitable acids, and acid addition salts, for example, by treatment with a suitable basic agent.

Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known to those skilled in the art into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by *e.g.* medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column. and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, *e.g.* using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like.
The following applies in general to all processes mentioned herein before and hereinafter.
All the above-mentioned process steps can be carried out under reaction conditions that are known to those skilled in the art, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including. for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.* in the H+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a

temperature range of from about -100 °C to about 190 °C, including, for example, from approximately -80 °C to approximately 150 °C, for example at from -80 to -60 °C, at room temperature, at from -20 to 40 °C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers, for example analogously to the methods described under "Additional process steps".

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or *N*-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, methycyclohexane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds of the present invention, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ.

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents and catalysts utilized to synthesize the compounds of the present invention are either

commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

As used herein, the term "an optical isomer" or "a stereoisomer" refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. The term "chiral" refers to molecules which have the property of non-superimposability on their mirror image partner, while the term "achiral" refers to molecules which are superimposable on their mirror image partner. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compounds of the present invention. "Enantiomers" are a pair of stereoisomers that are non-superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic" mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereoisomers" are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain compounds of the present invention described herein may contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-.

Depending on the choice of the starting materials and procedures, the compounds of the present invention may be present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, or as isomer mixtures, such as racemates and diastereoisomer mixtures, depending on the number of asymmetric carbon atoms. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, diasteriomeric mixtures and optically pure forms. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound of the present invention contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound of the present invention contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms, for example for group A in embodiment 1, are also intended to be included.

As used herein. the terms "salt" or "salts" refers to an acid addition or base addition salt of a compound of the present invention. "Salts" include in particular "pharmaceutical acceptable salts". The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of the present invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.
Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, and the like. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and copper; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like. Certain organic amines include

isopropylamine, benzathine, cholinate, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention can be synthesized from a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of the compounds of the present invention with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of the compounds of the present invention with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds of the present invention. Isotopically labeled compounds of the present invention have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H and ^{14}C, or those into which non-radioactive isotopes, such as ^{2}H and ^{13}C are present. Such isotopically labelled compounds of the present invention are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound of the present invention may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically-labeled compounds of the present invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Generic Schemes, Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^2H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the present invention. The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of the present invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Compounds of the invention, i.e. compounds of the present invention that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of the present invention by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of the present invention with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of the present invention.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)-configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)- configuration.

Substituents at atoms with unsaturated double bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O*,*O*'-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization. The compounds of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (including water); therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound of the present invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The compounds of the present invention, including salts, hydrates and solvates thereof, may inherently or by design form polymorphs.

The compounds of the present invention in free form or in salt form, exhibit valuable pharmacological properties, e.g. as indicated in *in vitro* tests as provided herein, and are therefore indicated for therapy or for use as research chemicals, e.g. as tool compounds.

Thus, in an embodiment 25, there is provided a compound according to any one of embodiments 1 to 24 for use in medicine.

The compounds according to any one of embodiments 1 to 24 are potent inhibitors of ATX (see IC_{50} data disclosed herein). The compounds of the present invention are hence useful in the treatment of an ATX-dependent or ATX-mediated disease or condition.

Thus, in an embodiment 26, there is provided a compound according to any one of embodiments 1 to 24 for use in the treatment of an ATX-dependent or ATX-mediated disease or condition. In an embodiment 27, there is provided the use of a compound according to any one of embodiments 1 to 24 in the treatment of an ATX-dependent or ATX-mediated disease or condition. In an embodiment 28, there is provided the use of a compound according to any one of embodiments 1 to 24 in the manufacture of a medicament for the treatment of an ATX-dependent or ATX-mediated disease or condition. In an embodiment 29, there is provided a method of treating an ATX-dependent or ATX-mediated disease or condition comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to any one of embodiments 1 to 24.

Hence, in a further embodiment 30, the compounds of the invention are useful for the treatment of a disease or condition according to embodiments 26, 27, 28 and 29, wherein the disease or condition is selected from fibrosis, pruritus, cirrhosis, cancer, diabetes, kidney diseases and pain.

In an embodiment 31, the compounds of the invention are useful for the treatment of a disease or condition according to embodiment 30, wherein the disease or condition is selected from pulmonary fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, a diffuse parenchymal interstitial lung disease including iatrogenic drug-induced fibrosis, occupational and/or environmental induced fibrosis (Farmer lung), radiation induced fibrosis, bleomycin induced pulmonary fibrosis, asbestos induced pulmonary fibrosis, acute respiratory distress syndrome (ARDS), kidney fibrosis, tubulointerstitium fibrosis, gut fibrosis, liver fibrosis, alcohol induced liver fibrosis, toxic/drug induced liver fibrosis, infection induced liver fibrosis, viral induced liver fibrosis, cutaneous fibrosis, spinal cord injury/fibrosis, myelofibrosis, renal fibrosis, skin fibrosis, ocular fibrosis, post-transplant fibrosis, hepatic fibrosis with or without

cirrhosis, cardiac fibrosis, neuropathic pruritus, neurogenic pruritus, psychogenic pruritus, cholestatic pruritus, primary biliary cirrhosis, liver cirrhosis, breast cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, prostate cancer, glioblastoma, bone cancer, colon cancer, bowel cancer, head and neck cancer, diabetes, polycystic kidney disease, acute kidney injury, chronic kidney disease, neuropathic pain and cancer pain.

In an embodiment 32, the compounds of the invention are useful for the treatment of a disease or condition according to embodiment 31, wherein the disease or condition is selected from idiopathic pulmonary fibrosis, breast cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, cholestatic pruritus, primary biliary cirrhosis and polycystic kidney disease, particularly idiopathic pulmonary fibrosis.

The compounds of the invention will be typically formulated as pharmaceutical compositions.

Thus, in an embodiment 33 of the invention, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of embodiments 1 to 24, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such as oral administration, parenteral administration, and rectal administration, inhaled administration etc. In addition, the pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form (including without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation solutions, suspensions or emulsions). The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifers and buffers, etc.
Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with

a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;
b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also
c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired
d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or
e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the present invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch. or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising

a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, *e.g.*, to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, *e.g.*, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application, *e.g.*, for the treatment of skin cancer, *e.g.*, for prophylactic use in sun creams, lotions, sprays and the like. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic, formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They may be conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomizer or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant.

Where the inhalable form of the active ingredient is an aerosol composition, the inhalation device may be an aerosol vial provided with a valve adapted to deliver a metered dose, such as 10 to 100 µl, e.g. 25 to 50 µl, of the composition, i.e. a device known as a metered dose inhaler. Suitable such aerosol vials and procedures for containing within them aerosol compositions under pressure are well known to those skilled in the art of inhalation therapy. For example. an aerosol composition may be administered from a coated can, for example as described in EP-A-0642992. Where the inhalable form of the active ingredient is a nebulizable aqueous, organic or aqueous/organic dispersion, the inhalation device may be a known nebulizer, for example a conventional pneumatic nebulizer such as an airjet nebulizer, or an ultrasonic nebulizer, which may contain, for example, from 1 to 50 ml, commonly 1 to 10 ml, of the dispersion; or a hand-held nebulizer, sometimes referred to as a soft mist or soft spray inhaler, for example an electronically controlled device such as an AERx (Aradigm, US) or Aerodose (Aerogen), or a mechanical device such as a RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) nebulizer which allows much smaller nebulized volumes, e.g. 10 to 100 µl, than conventional nebulizers. Where the inhalable form of the active ingredient is the finely divided particulate form, the inhalation device may be, for example, a dry powder

inhalation device adapted to deliver dry powder from a capsule or blister containing a dry powder comprising a dosage unit of (A) and/or (B) or a multidose dry powder inhalation (MDPI) device adapted to deliver, for example, 3-25 mg of dry powder comprising a dosage unit of (A) and/or (B) per actuation. The dry powder composition preferably contains a diluent or carrier, such as lactose, and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture e.g. magnesium stearate. Suitable such dry powder inhalation devices include devices disclosed in US 3991761 (including the AEROLIZER™ device), WO 05/113042 (including the BREEZHALER™ device), WO 97/20589 (including the CERTIHALER™ device), WO 97/30743 (including the TWISTHALER™ device), WO 05/37353 (including the GYROHALER™ device), US6536427 (including the DISKUS™ device), WO 97/25086 (including the DISKHALER™ device), WO 95/14089 (including the GEMINI™ device). WO 03/77979 (including the PROHALER™ device), and also the devices disclosed in WO 08/51621, WO 09/117112 and US 2005/0183724..

Hence, the invention also includes (A) a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in inhalable form; (B) an inhalable medicament comprising a compound of the present invention in inhalable form together with a pharmaceutically acceptable carrier in inhalable form; (C) a pharmaceutical product comprising a compound of the present invention in inhalable form in association with an inhalation device; and (D) an inhalation device containing a compound of the present invention in inhalable form.

Dosages of agents of the invention employed in practising the present invention will of course vary depending, for example, on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.0001 to 30 mg/kg, typically 0.01 to 10 mg per patient, while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.01 to 100 mg/kg.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the compounds of the present invention as active ingredients, since water may facilitate the degradation of certain compounds.
Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in

suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (*e. g.*, vials), blister packs, and strip packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

The compound of the present invention may be administered either simultaneously with, or before or after, one or more other therapeutic agent. The compound of the present invention may be administered separately, by the same or different route of administration, or together in the same pharmaceutical composition as the other agents.

In one embodiment, the invention provides a product comprising a compound of the present invention and at least one other therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in therapy. Products provided as a combined preparation include a composition comprising the compound of the present invention and the other therapeutic agent(s) together in the same pharmaceutical composition, or the compound of the present invention and the other therapeutic agent(s) in separate form, *e.g.* in the form of a kit.

Thus, in an embodiment 34, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of embodiments 1 to 24 and one or more therapeutically active co-agent. Optionally, the pharmaceutical composition may comprise a pharmaceutically acceptable excipient, as described above.

In one embodiment, the invention provides a kit comprising two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of the present invention. In one embodiment, the kit comprises means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is a blister pack, as typically used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention may be used 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 of the invention typically comprises directions for administration.

In an embodiment 35 of the invention, there is provided a pharmaceutical combination, comprising:
a therapeutically effective amount of the compound according to any one of embodiments 1 to 24, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more therapeutically active co-agent.

In an embodiment 36 of the invention, there is provided a pharmaceutical combination according to embodiment 35, wherein the therapeutically active co-agent is selected from immunosuppresants, analgesics. anti-cancer agent, anti-inflammatories, chemokine receptor antagonists, bronchodilators, leukotriene receptor antagonists, leukotriene formation inhibitors, monoacylglycerol kinase inhibitors, phospholipase A1 inhibitors, phospholipase A2 inhibitors, lysophospholipase D (lysoPLD) inhibitors, decongestants, antihistamines, mucolytics, anticholinergics. antitussives, expectorants, and β2 agonists.

Suitable anti-inflammatory drugs include steroids, for example corticosteroids. Suitable steroids include budesonide, beclamethasone (e.g. dipropionate), butixocort (e.g. propionate), CHF5188, ciclesonide. dexamethasone, flunisolide, fluticasone (e.g. propionate or furoate), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, methyl prednisolone, mometasone (e.g. furoate), prednisolone, rofleponide, and triamcinolone (e.g. acetonide). In certain preferred embodiments the steroid is long-acting corticosteroids such as budesonide, ciclesonide, fluticasone propionate, fluticasone furoate or mometasone furoate.

Suitable β2-agonists include arformoterol (e.g. tartrate), albuterol/salbutamol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially sulfate), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (e.g. mesylate), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially hydrobromide), flerbuterol, formoterol (e.g. racemate or single diastereomer such as the R,R-diastereomer, or salt thereof especially fumarate or fumarate dihydrate), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially maleate, acetate or xinafoate), LAS100977, metaproterenol, milveterol (e.g. hydrochloride), naminterol, olodaterol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially hydrochloride), PF-610355, pirbuterol (e.g. acetate), procaterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially

xinafoate), terbutaline (e.g. sulphate) and vilanterol (or a salt thereof especially trifenatate. In certain preferred embodiments the β_2-agonist is an ultra-long-acting β_2-agonist such as indacaterol, or potentially carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 or vilanterol. A preferred embodiment one of the second active ingredients is indacaterol (i.e. (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one) or a salt thereof. This is a β_2-adrenoceptor agonist that has an especially long duration of action (i.e. over 24 hours) and a short onset of action (i.e. about 10 minutes). This compound is prepared by the processes described in international patent applications WO 2000/75114 and WO 2005/123684. It is capable of forming acid addition salts, particularly pharmaceutically acceptable acid addition salts. A preferred salt of (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one is the maleate salt. Another preferred salt is (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one acetate. Another preferred salt is (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one xinafoate.

Suitable bronchodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic agents, such as aclidinium (e.g. bromide), BEA-2108 (e.g. bromide), BEA-2180 (e.g. bromide), CHF-5407, darifenacin (e.g. bromide), darotropium (e.g. bromide), glycopyrrolate (e.g. racemate or single enantiomer, or salt thereof especially bromide), dexpirronium (e.g. bromide), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ipratropium (e.g. bromide), LAS35201, LAS186368, otilonium (e.g. bromide), oxitropium (e.g. bromide), oxybutynin, PF-3715455, PF-3635659, pirenzepine, revatropate (e.g. hydrobromide), solifenacin (e.g. succinate), SVT-40776, TD-4208, terodiline, tiotropium (e.g. bromide), tolterodine (e.g. tartrate), and trospium (e.g. chloride). In certain preferred embodiments the muscarinic antagonists is long-acting muscarinic antagonist such as darotropium bromide, glycopyrrolate or tiotropium bromide.

Suitable dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs include dual beta-2 adrenoceptor agonist/muscarinic antagonists such as GSK-961081 (e.g. succinate). and those disclosed in USP 2004/0167167, WO 04/74246 and WO 04/74812.

Suitable antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine and terenadine, as well as those disclosed in JP 2004107299, WO 03/099807 and WO 04/026841.

Experimental

Examples

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon.

General Conditions:

Mass spectra were acquired on LC-MS, SFC-MS, or GC-MS systems using electrospray, chemical and electron impact ionization methods from a range of instruments of the following configurations: Agilent 1100 HPLC systems with an Agilent 6110 Mass Spectrometer [M+H]+ refers to protonated molecular ion of the chemical species.

NMR spectra were run on Bruker AVANCE 400MHz or 500MHz NMR spectrometers using ICON-NMR, under TopSpin program control. Spectra were measured at 298K, unless indicated otherwise, and were referenced relative to the solvent resonance.

Instrumentation:

MS Methods: Using Agilent 1100 HPLC systems with an Agilent 6110 Mass Spectrometer

2minLowpHv03:

Column:	Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 50mm
Temperature:	50 ° C
Mobile Phase:	A: Water +0.1% Formic Acid B: Acetonitrile +0.1% Formic Acid
Flow rate:	1.0mL/min
Gradient:	0.0min 5%B, 0.2-1.8min 5-98%B, 1.8-2.1min 98%B, 2.1-2.3min 98%B

2minLowpHv01:

Column:	Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 50mm
Temperature:	50 ° C
Mobile Phase:	A: Water +0.1% Formic Acid B: Acetonitrile +0.1% Formic Acid
Flow rate:	1.0mL/min
Gradient:	0.0min 5%B, 0.2-1.55min 5-98%B, 1.55-1.75min 98%B, 1.75-1.8min 98-5%B

8minLowpHv01:

Column:	Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 100mm
Temperature:	50 ° C
Mobile Phase:	A: Water +0.1% Formic Acid B: Acetonitrile +0.1% Formic Acid
Flow rate:	0.7mL/min

Gradient: 0.0min 2%B, 0.3-6.5min 2-98%B, 6.5-7.5min 98%B, 7.5-8.0min 5-98%B

2minLowpH:

Column: Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 50mm
Temperature: 50 ° C
Mobile Phase: A: Water +0.1% Formic Acid B: Acetonitrile +0.1% Formic Acid
Flow rate: 1.0mL/min
Gradient: 0.0min 5%B, 0.2-1.3min 5-98%B, 1.3-1.55min 98%B, 1.55-1.6min 98-5%B

10minLowpH:

Column: Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 100mm
Temperature: 50 ° C
Mobile Phase: A: Water +0.1% Formic Acid B: Acetonitrile +0.1% Formic Acid
Flow rate: 0.7mL/min
Gradient: 0.0min 2%B, 0.5-6.0min 2-98%B, 8.0-9.0min 98%B, 9.0-9.1min 98-2%B

2minLowpHv02:

Column: Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 50mm
Temperature: 50 o C
Mobile Phase: A: Water +0.1% TFA B: Acetonitrile +0.1% TFA
Flow rate: 1.0mL/min
Gradient: 0.0min 5%B, 0.2-1.55min 5-98%B, 1.55-1.75min 98%B, 1.75-1.8min 98-5%B

2minHighpHv03:

Column: Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 50mm
Temperature: 50 ° C
Mobile Phase: A: Water +0.1% Ammonia B: Acetonitrile +0.1% Ammonia
Flow rate: 1.0mL/min
Gradient: 0.0min 5%B, 0.2-1.8min 5-98%B, 1.8-2.1min 98%B, 2.1-2.3min 98-5%B

8minLowpHv01:

Column: Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 100mm

Temperature:	50 ° C
Mobile Phase:	A: Water +0.1% Formic Acid B: Acetonitrile +0.1% Formic Acid
Flow rate:	0.7mL/min
Gradient:	0.0min 2%B, 0.3-6.5min 2-98%B, 6.5-7.5min 98%B, 7.5-8.0min 5-98%B

Abbreviations:

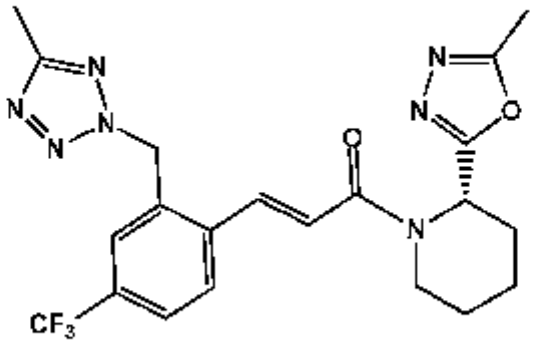
BOC	tertiary butyl carboxy
br	broad
d	doublet
dd	doublet of doublets
DCM	dichloromethane
DIPEA	diethylisopropylamine
DMA	N,N-dimethylformamide
DME	1,4-dimethoxyethane
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
h	hour(s)
HPLC	high pressure liquid chromatography
LCMS	liquid chromatography and mass spectrometry
MeOH	methanol
MS	mass spectrometry
m or mult	multiplet
mg	milligram
min	minutes
mL	millilitre
mmol	millimol
MTBE	methyl tertiary-butyl ether
m/z	mass to charge ratio
NMR	nuclear magnetic resonance
ppm	parts per million
rac	racemic
Rt	retention time
s	singlet
t	triplet

TBME	methyl tert-butyl ether
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

Preparation of the Examples

Example 1:

(S,E)-1-(2-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



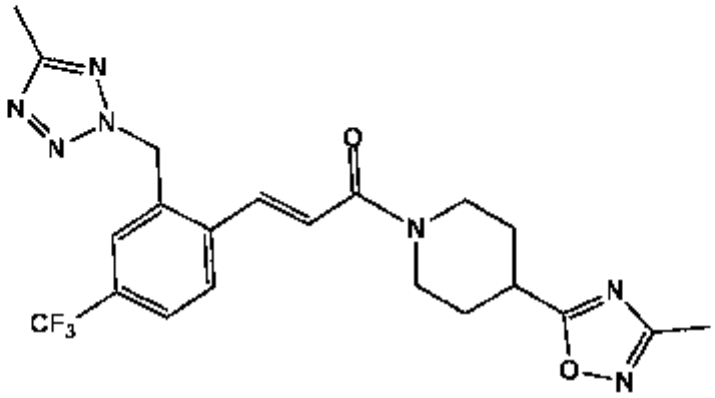
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (100 mg, 0.320 mmol) and (S)-2-methyl-5-(piperidin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate B) (59 mg, 0.352 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.28 mL, 1.60 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.374 mL, 0.641 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.26 mins; $[M+H]^+$ 462.4; Method 2minLowpHv03

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (1H, m), 7.90-7.78 (3H, m), 7.36 (1H, d), 6.11 (2H, s), 5.99 (0.6H, m), 5.89 (0.4H, m), 4.46 (0.4H, m), 4.20 (0.6H, m), 3.11 (0.4H, m), 2.49 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.33-2.18 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.75-1.60 (2H, m), 1.60-1.30 (2.6H, m).

Example 2:

(E)-1-(4-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



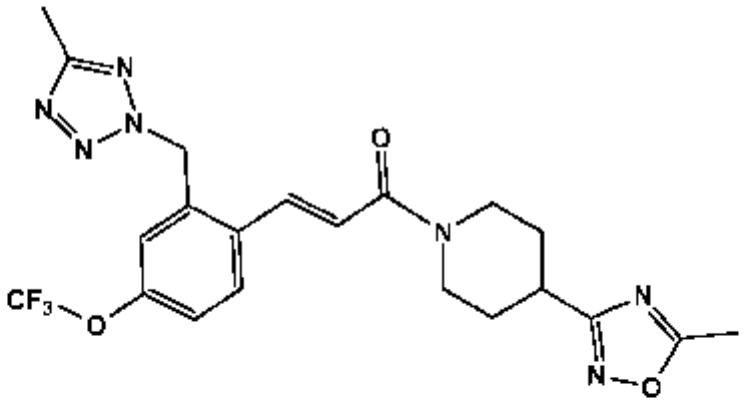
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (100 mg, 0.320 mmol) and 3-methyl-5-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole (58.9 mg, 0.352 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.28 mL, 1.60 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.374 mL, 0.641 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.27 mins; $[M+H]^+$ 462.3; Method 2minLowpHv03

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.85-7.70 (2H, m), 7.29 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.38 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.32 (2H, m), 2.98 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.09 (2H, m), 1.65 (2H, m).

Example 3:

(E)-1-(4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one



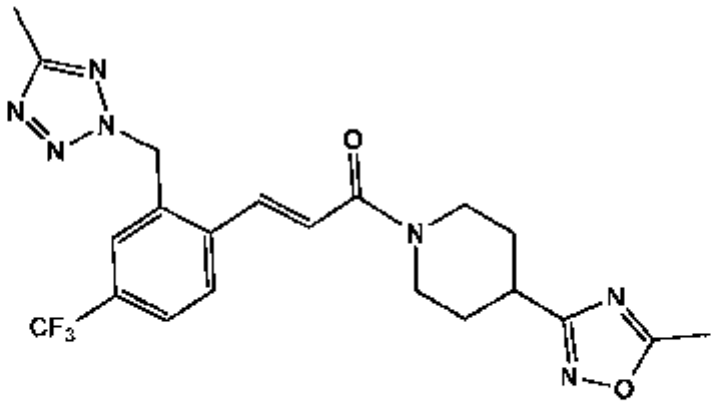
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylic acid (Intermediate AC) (100 mg, 0.305 mmol) and 5-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole (Intermediate E) (68.3 mg, 0.335 mmol) were placed in a flask with dry EtOAc (2 mL). DIPEA (0.266 mL, 1.52 mmol) was added to the suspension followed by the slow addition of T3P® (50% in EtOAc) (0.356 mL, 0.609 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound:

LC-MS Rt = 1.28 mins; $[M+H]^+$ 478.4; Method 2minLowpHv03

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.43 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.08 (2H, s), 4.40 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.30 (H, m), 3.10 (H, m), 2.91 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.60 (2H, m),

Example 4:

(E)-1-(4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



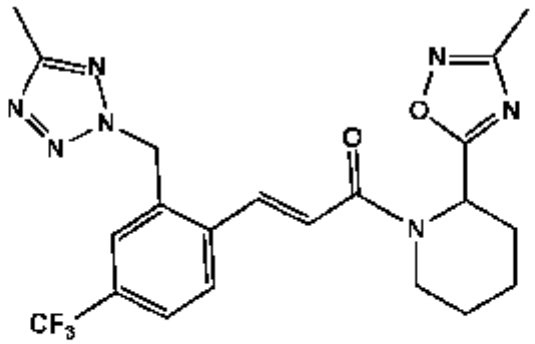
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (100 mg, 0.320 mmol) and 5-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole (72 mg, 0.352 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.28 mL, 1.60 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.374 mL, 0.641 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.21 mins; $[M+H]^+$ 462.4; Method 2minLowpHv03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.85-7.70 (2H, m), 7.29 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.40 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.30 (H, m), 3.10 (H, m), 2.95 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.60 (2H, m),

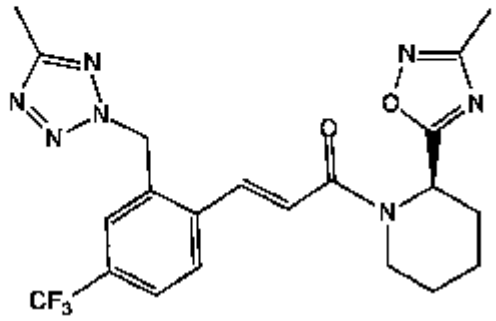
Example 5:

***rac*-(E)-1-(2-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one**



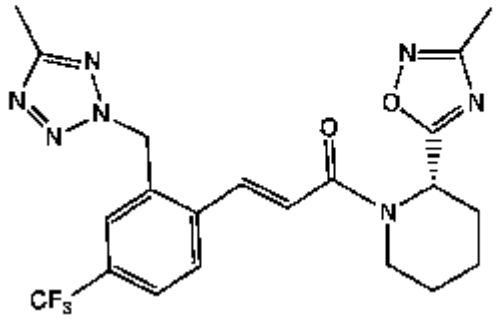
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (200 mg, 0.641 mmol) and 3-methyl-5-(piperidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazole hydrochloride (143 mg, 0.705 mmol) were placed in a flask with dry DMF (4 mL). DIPEA (0.559 mL, 3.20 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.748 mL, 1.28 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.36 mins; $[M+H]^+$ 462.3; Method 2minLowpHv03

Example 5a: (*R*,E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one or Example 5b: (*S*,E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one,



(R)-Isomer

or



(S)-Isomer

(rac)-(E)-1-(2-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one was separated by SFC chiral chromatography (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% isopropanol in CO_2);

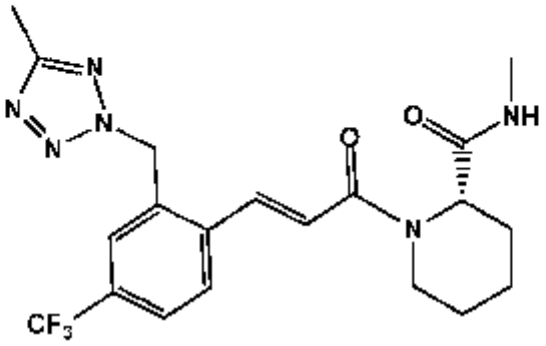
Example 5a: (*R*,E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one or (*S*,E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

First eluted Peak: SFC Rt = 3.66 mins;
LC-MS Rt = 1.36 mins; $[M+H]^+$ 462.3; Method 2minLowpHv03

Example 5b: (*R*,E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one or (*S*,E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl) phenyl)prop-2-en-1-one

Second eluted peak: SFC Rt = 7.63 mins;
LC-MS Rt = 1.34 mins; $[M+H]^+$ 462.2; Method 2minLowpHv03

Example 6:
(S,E)-N-Methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl) phenyl)acryloyl)piperidine-2-carboxamide



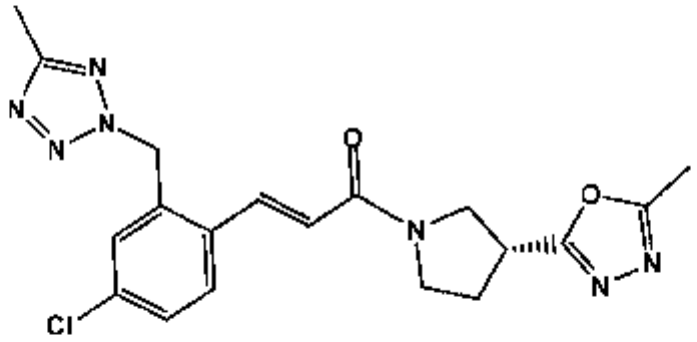
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (100 mg, 0.320 mmol) and (S)-N-Methylpiperidine-2-carboxamide (Intermediate BC) (50 mg, 0.352 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.28 mL, 1.60 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.374 mL, 0.641 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.15 mins; $[M+H]^+$ No mass ion present; Method 2minLowpHv03

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (1H, m), 7.89-7.71 (4H, m), 7.30 (0.6H, d), 7.18 (0.4H, d), 6.10 (2H, m), 5.08 (0.6H, m), 4.87 (0.4H, m), 4.41 (0.4H, m), 4.11 (0.6H, m), 3.31 (0.4H, m), 3.22 (0.6H, m), 2.61 (3H, d), 2.41 (3H, s), 2.28-2.12 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.32 (2H, m).

Example 7:

(R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one



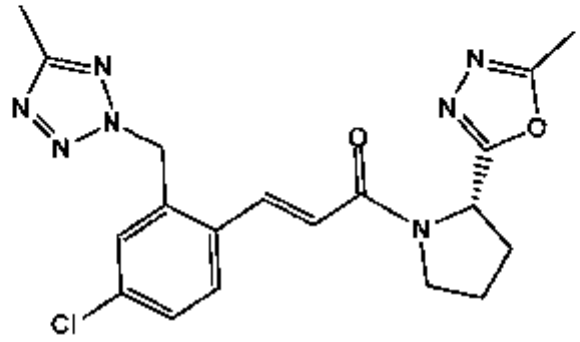
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and (R)-2-methyl-5-(pyrrolidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate

BA) (60 mg, 0.395 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.313 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.05 mins; $[M+H]^+$ 414.3; Method 2minLowpHv03

Example 8:

(S,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one

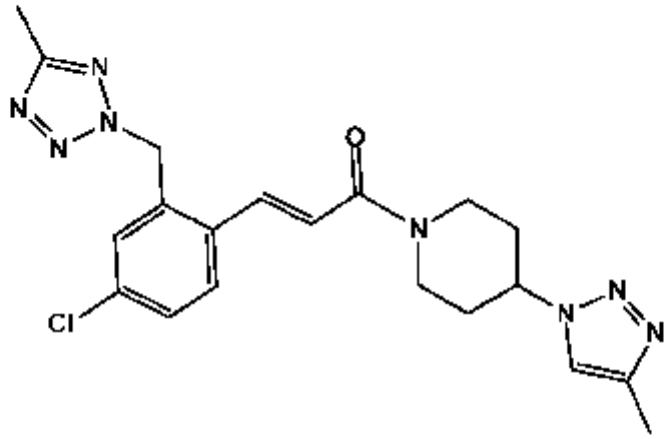


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and (S)-2-methyl-5-(pyrrolidin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BB) (60 mg, 0.395 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.313 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.09 mins; $[M+H]^+$ 414.4; Method 2minLowpHv03

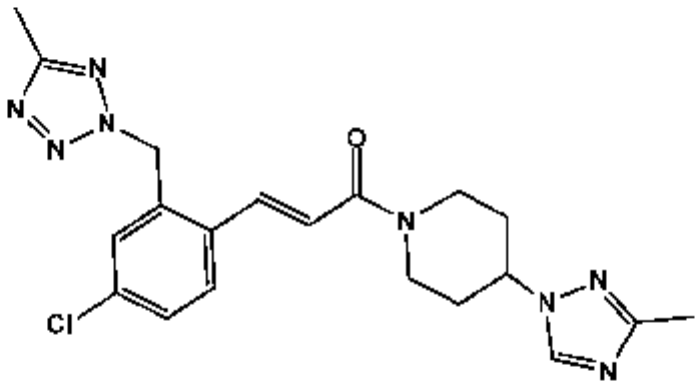
Example 9:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and 4-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine (Intermediate C) (66 mg, 0.395 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.313 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.09 mins; $[M+H]^+$ 427.3; Method 2minLowpHv03

Example 10:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

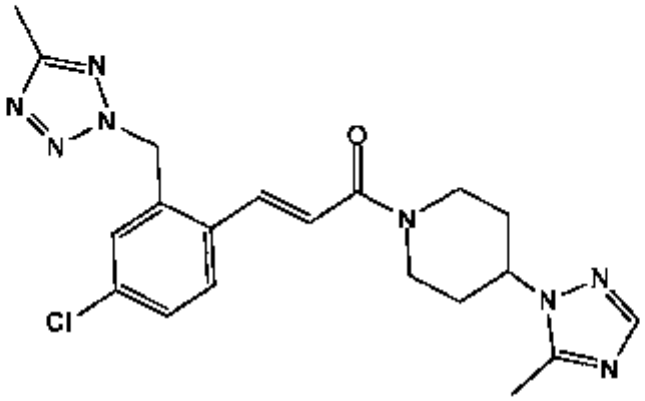


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (60 mg, 0.215 mmol) and 4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine (Intermediate CA) (66 mg, 0.237 mmol) were placed in a flask with dry DMF (1 mL). DIPEA (0.188 mL, 1.08 mmol) was

added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.25 mL, 0.431 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.03 mins; $[M+H]^+$ 427.6; Method 2minLowpHv03

Example 11:

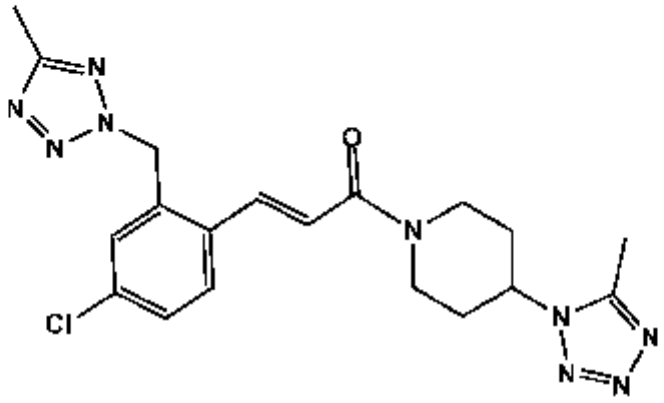
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (80 mg, 0.287 mmol) and 4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine (Intermediate CB) (88 mg, 0.316 mmol) were placed in a flask with dry DMF (1 mL). DIPEA (0.25 mL, 1.43 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.335 mL, 0.574 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound:
LC-MS Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 427.5; Method 2minLowpHv03

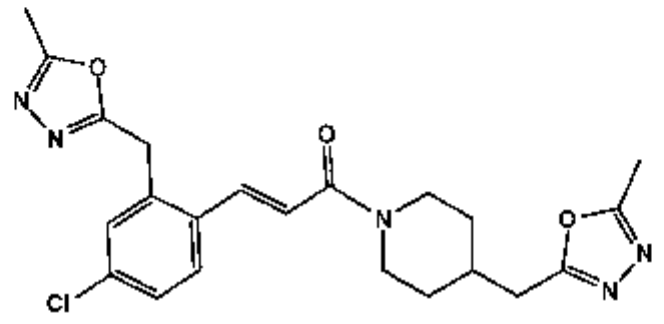
Example 12:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (50 mg, 0.179 mmol) and 4-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidine (Intermediate CC) (33 mg, 0.197 mmol) were placed in a flask with dry DMF (1 mL). DIPEA (0.157 mL, 0.897 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.21 mL, 0.359 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.08 mins; $[M+H]^+$ 428.6; Method 2minLowpHv03

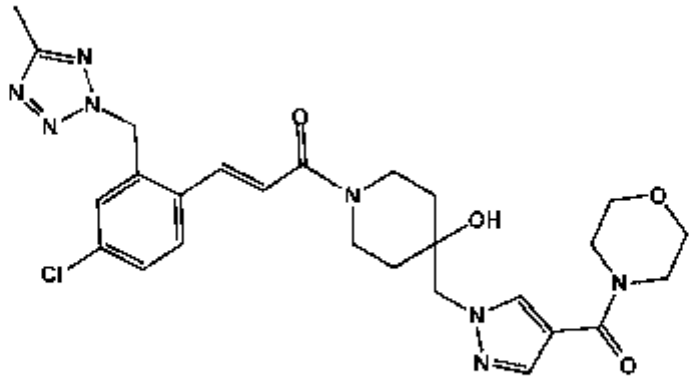
Example 13:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AD) (113 mg, 0.406 mmol) and 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BD) (120 mg, 0.406 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.355 mL, 2.03 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.475 mL, 0.813 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed

with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 0.95 mins; $[M+H]^+$ 442.2; Method 2minLowpHv03

Example 14:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-Ethyl 1-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (500 mg, 1.79 mmol) and ethyl 1-((4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (Intermediate D) (572 mg, 1.97 mmol) were placed in a flask with dry DMF (10 mL). DIPEA (1.57 mL, 8.97 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (2.10 mL, 3.59 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and then partitioned between EtOAc (50 mL) and water (50 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.06 mins; $[M+H]^+$ 514.7; Method 2minLowpHv03
Step 2: (E)-1-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid
(E)-Ethyl 1-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (step 1) (600 mg, 1.167 mmol) was placed in a flask with EtOH (5 mL). 2M NaOH (2.92 mL, 5.84 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The EtOH was removed in vacuo and acidified with 2M HCl (4 mL). The resulting white solid was filtered off, washed with water and dried to afford the title compound;

LC-MS Rt = 0.92 mins; $[M+H]^+$ 486.5; Method 2minLowpHv03

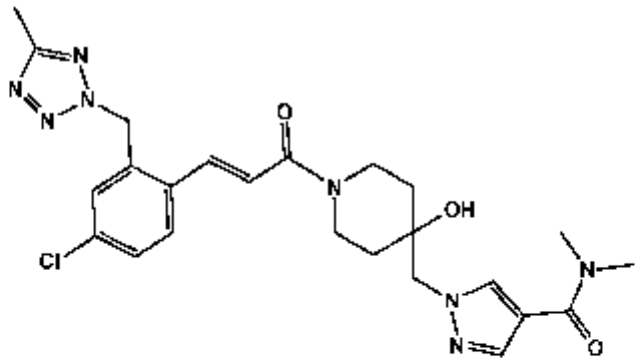
Step 3: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

(E)-1-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (step 2) (100 mg, 0.206 mmol) and morpholine (53.8 mg, 0.617 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.216 mL, 1.235 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.240 mL, 0.412 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 0.92 mins; $[M+H]^+$ 555.7; Method 2minLowpHv03

Example 15:

(E)-1-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-N,N-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

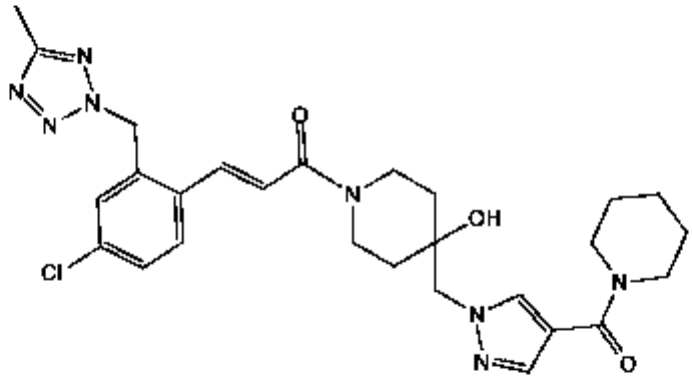


(E)-1-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (Example 14, step 2) (100 mg, 0.206 mmol) and dimethylamine hydrochloride (50.3 mg, 0.617 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.216 mL, 1.235 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.240 mL, 0.412 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$. filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 0.92 mins; $[M+H]^+$ 513.4; Method 2minLowpHv03

Example 16:

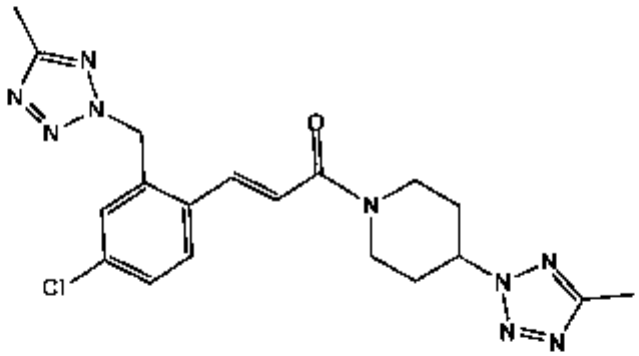
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(piperidine-1-carbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-1-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (Example 14, step 2) (100 mg, 0.206 mmol) and piperidine (52.6 mg, 0.617 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.216 mL, 1.235 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.240 mL, 0.412 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 553.6; Method 2minLowpHv03

Example 17:

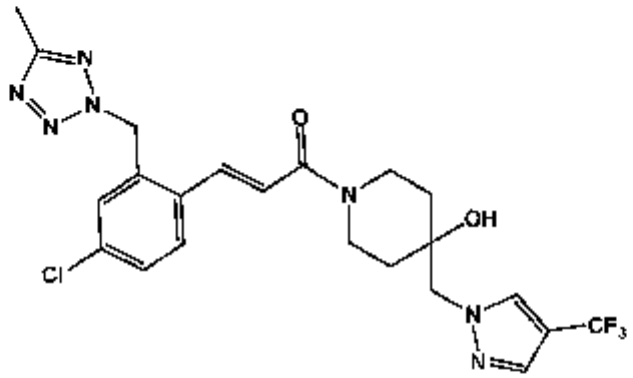
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and 4-(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)piperidine (Intermediate CD) (66 mg,

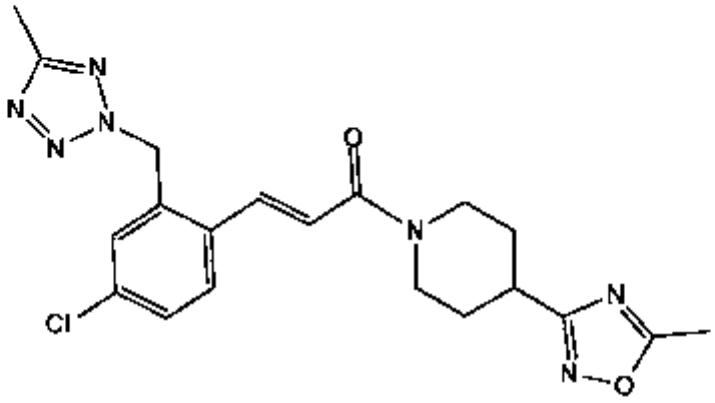
0.395 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.31 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.16 mins; $[M+H]^+$ 428.4; Method 2minLowpHv03

Example 18:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (150 mg, 0.538 mmol) and 4-((4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-4-ol (Intermediate DA) (154 mg, 0.538 mmol) were placed in a flask with dry DMF (3 mL). DIPEA (0.47 mL, 2.69 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.63 mL, 1.08 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.14 mins; $[M+H]^+$ 510.6; Method 2minLowpHv03

Example 19:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

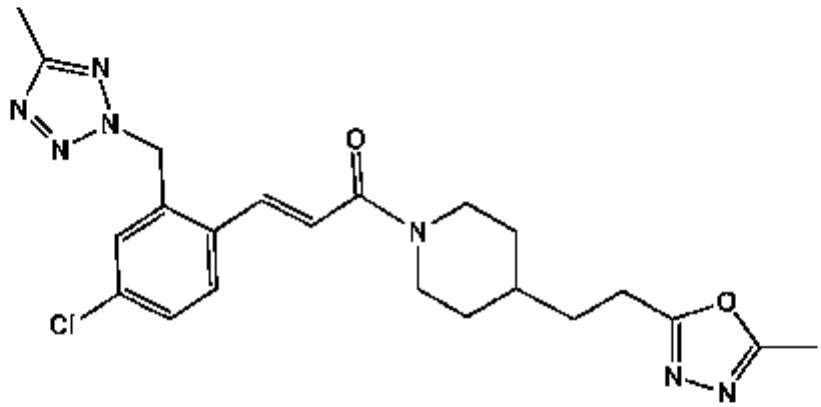


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and 5-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole (Intermediate E) (66 mg, 0.395 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.31 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.18 mins; $[M+H]^+$ 428.5; Method 2minLowpHv03

Example 20:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

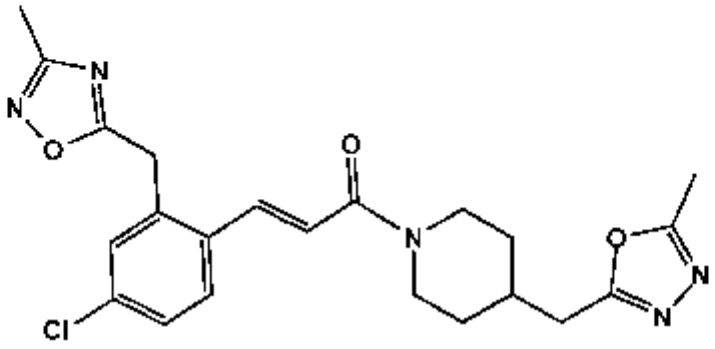


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and 2-methyl-5-(2-(piperidin-4-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BE) (105 mg, 0.538 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.31 mL,

1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.16 mins; $[M+H]^+$ 456.5; Method 2minLowpHv03

Example 21:

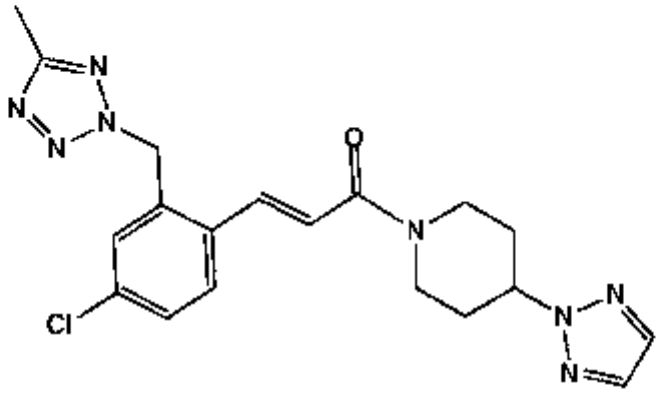
(E)-3-(4-Chloro-2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AE) (100 mg, 0.359 mmol) and 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BD) (147 mg, 0.359 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.313 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.419 mL, 0.718 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.03 mins; $[M+H]^+$ 442.3; Method 2minLowpHv03

Example 22:

(E)-1-(4-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one

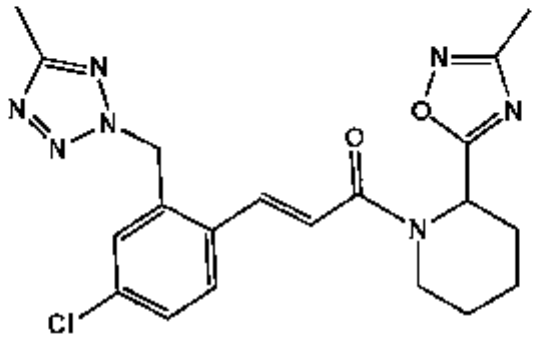


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and 4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidine (Intermediate CE) (65 mg, 0.431 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.31 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.23 mins; $[M+H]^+$ 413.5; Method 2minLowpHv03

Example 23:

(*rac*)-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

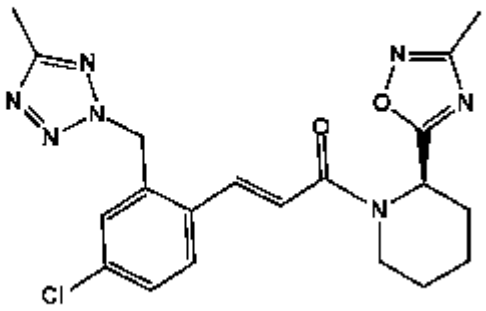


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (250 mg, 0.897 mmol) and 3-methyl-5-(piperidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazole (165 mg, 0.987 mmol) were placed in a flask with dry DMF (5 mL). DIPEA (0.783 mL, 4.49 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (1.05 mL, 1.79 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (50 mL)

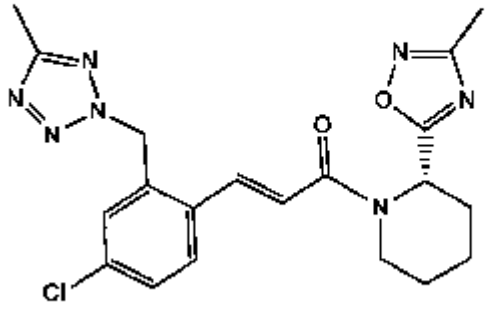
and water (50 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.28 mins; $[M+H]^+$ 428.5; Method 2minLowpHv03

Example 23a: *(R)*- or *(S)*-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one and Example 23b: *(R)*- or *(S)*-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(R)- stereoisomer



(S)-stereoisomer

(rac)-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 23) was separated by SFC chiral chromatography (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% methanol in CO_2);

Example 23a: *(R)*- or *(S)*-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

First eluted peak:

SFC Rt = 4.94 mins;

LC-MS Rt = 1.28 mins; $[M+H]^+$ 428.5; Method 2minLowpHv03

Example 23b: *(R)*- or *(S)*-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

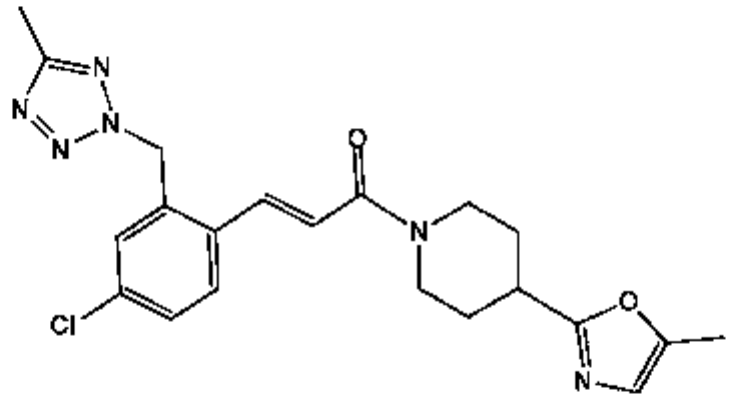
Second eluted peak:

SFC Rt = 6.67 mins;

LC-MS Rt = 1.28 mins; $[M+H]^+$ 428.3; Method 2minLowpHv03

Example 24:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyloxazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

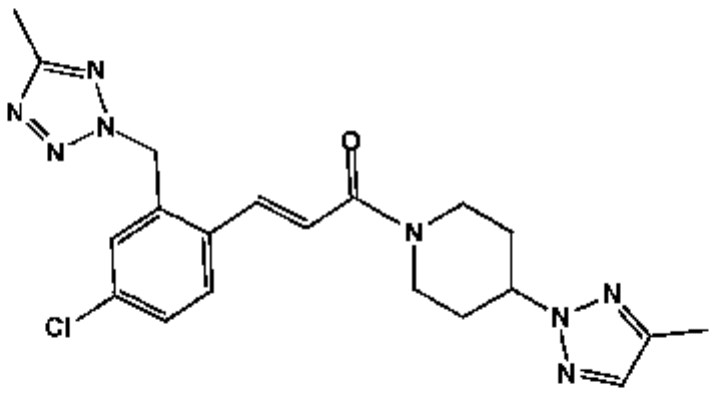


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (150 mg, 0.538 mmol) and 5-methyl-2-(piperidin-4-yl)oxazole (Intermediate CI) (131 mg, 0.646 mmol) were placed in a flask with dry DMF (3 mL). DIPEA (0.47 mL, 2.69 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.63 mL, 1.08 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound:

LC-MS Rt = 1.10 mins; $[M+H]^+$ 427.2; Method 2minLowpHv03

Example 25:

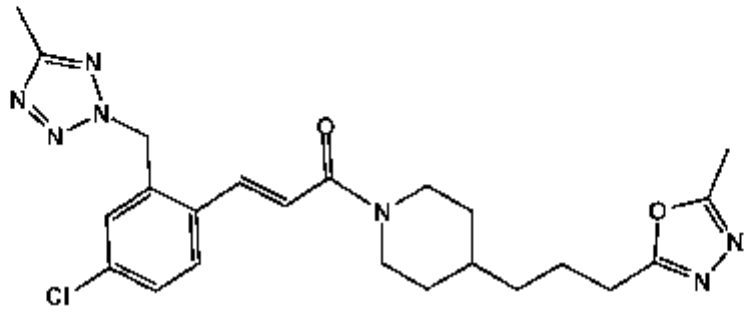
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and 4-(4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidine (Intermediate CJ) (66

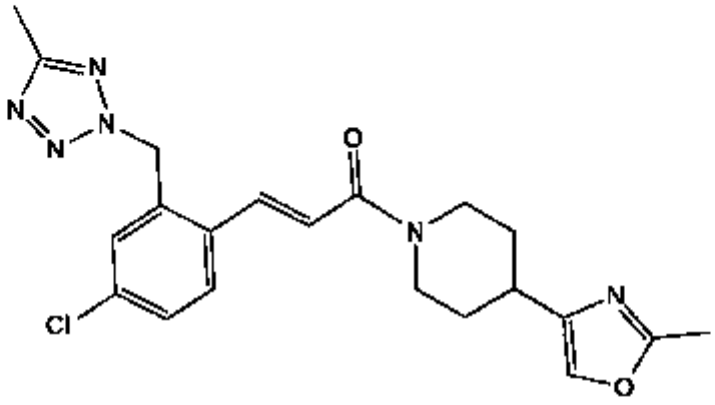
mg, 0.395 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.313 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (2 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.23 mins; $[M+H]^+$ 427.4; Method 2minLowpHv03

Example 26:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and 2-methyl-5-(3-(piperidin-4-yl)propyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BF) (113 mg, 0.538 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.31 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.25 mins; $[M+H]^+$ 470.6; Method 2minLowpHv03

Example 27:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-methyloxazol-4-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

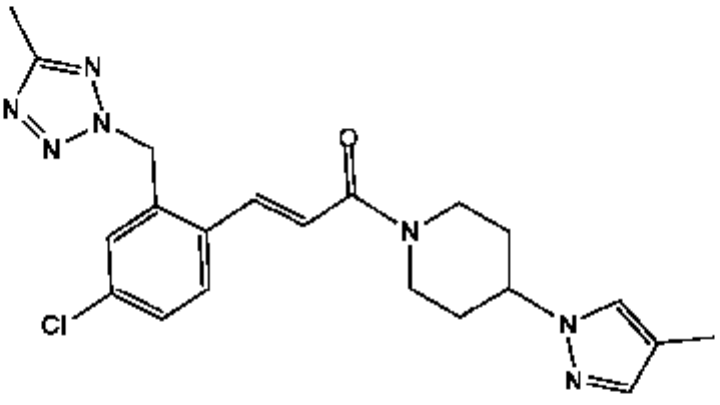


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (100 mg, 0.359 mmol) and 2-methyl-4-(piperidin-4-yl)oxazole (Intermediate F) (98 mg, 0.395 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.31 mL, 1.79 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.42 mL, 0.718 mmol) .The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.19 mins; $[M+H]^+$ 427.4; Method 2minLowpHv03

Example 28:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



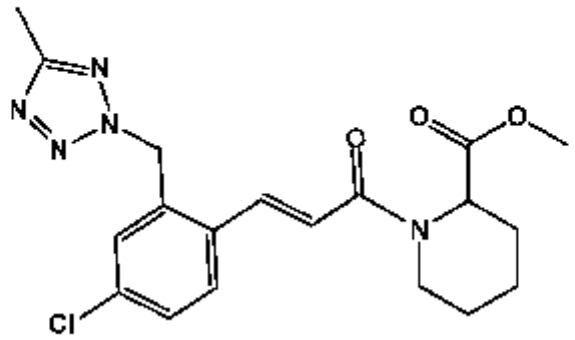
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (150 mg, 0.538 mmol) and 4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)piperidine (Intermediate CH) (119 mg, 0.592 mmol) were placed in a flask with dry DMF (3 mL). DIPEA (0.47 mL, 2.69 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.63 mL, 1.08 mmol) . The

reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound:

LC-MS Rt = 1.09 mins; $[M+H]^+$ 426.3; Method 2minLowpHv03

Example 29

(E)-Methyl 1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) piperidine-2-carboxylate

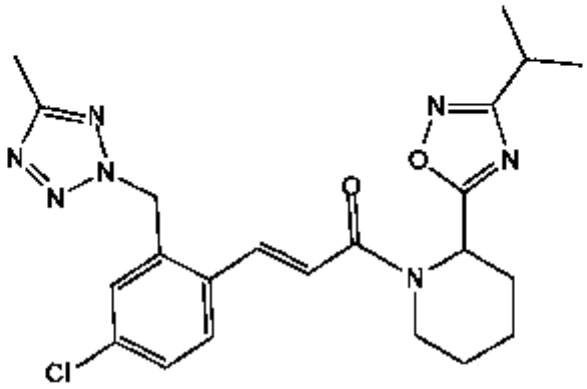


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (500 mg, 1.79 mmol) and methyl piperidine-2-carboxylate (283 mg, 1.97 mmol) were placed in a flask with dry DMF (5 mL). DIPEA (1.57 mL, 8.97 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (2.09 mL, 3.59 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (50 mL) and water (50 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.27 mins; $[M+H]^+$ 404.5; Method 2minLowpHv03

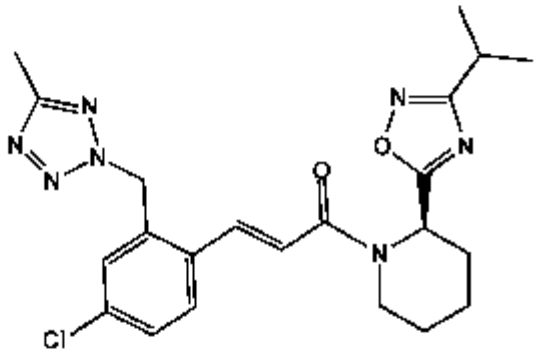
Example 30:

(*rac*)-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

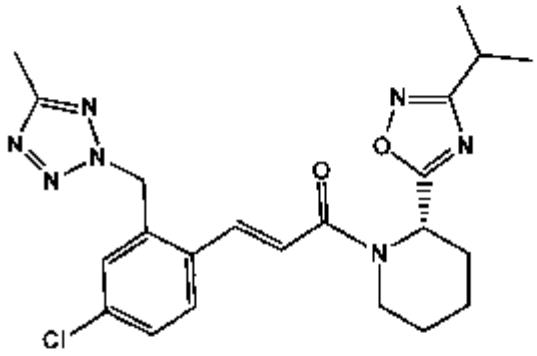


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (250 mg, 0.897 mmol) and 3-isopropyl-5-(piperidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazole (193 mg, 0.987 mmol) were placed in a flask with dry DMF (5 mL). DIPEA (0.783 mL, 4.49 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (1.05 mL, 1.79 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (50 mL) and water (50 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.44 mins; $[M+H]^+$ 456.3; Method 2minLowpHv03

Example 30a: (*R* or *S*, E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, Example 30b: (*R* or *S*, E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(*R*)- stereoisomer



(*S*)-stereoisomer

(*rac*)-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one was separated by SFC chiral chromatography (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% methanol in CO_2);

Example 30a: (*R* or *S*, E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one,

First eluted Peak:

SFC Rt = 4.30 mins; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% methanol in CO_2)

LC-MS Rt = 1.44 mins; $[M+H]^+$ 456.5; Method 2minLowpHv03

Example 30b: (*R* or *S*, E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

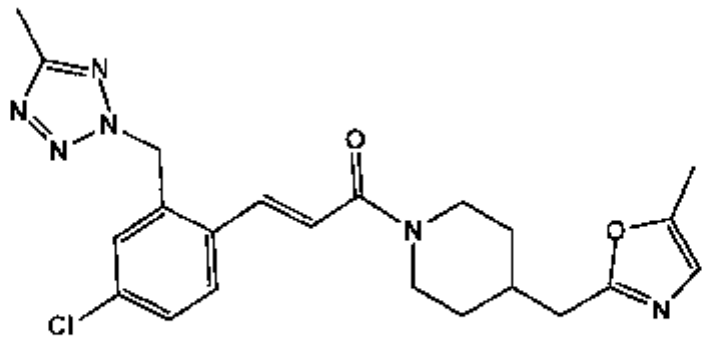
Second eluted peak:

SFC Rt = 5.35 mins; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 50% methanol in CO_2)

LC-MS Rt = 1.43 mins; $[M+H]^+$ 456.5; Method 2minLowpHv03

Example 31:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyloxazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

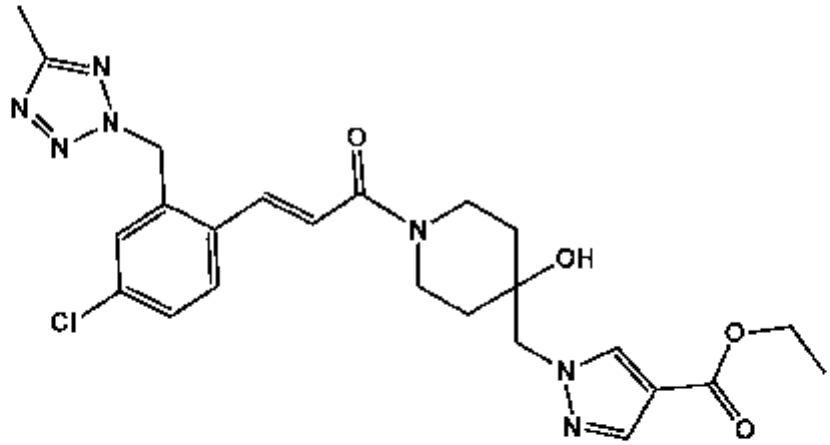


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (200 mg, 0.718 mmol) and 5-methyl-2-(piperidin-4-ylmethyl)oxazole (Intermediate CG) (211 mg, 0.718 mmol) were placed in a flask with THF (5 mL). DIPEA (0.627 mL, 3.59 mmol) was added followed by HATU (327 mg, 0.861 mmol). The reaction mixture was stirred at 50°C for 2 h and then partitioned between EtOAc (50 mL) and water (50 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.12 mins; $[M+H]^+$ 441.5; Method 2minLowpHv03

Example 32:

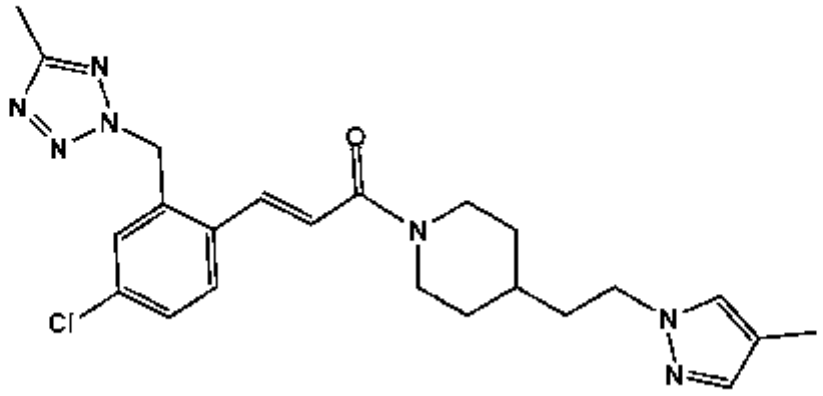
(E)-Ethyl 1-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate



The preparation of the title compound is described in Example 14, step 1; LC-MS Rt = 1.06 mins; $[M+H]^+$ 514.7; Method 2minLowpHv03

Example 33:

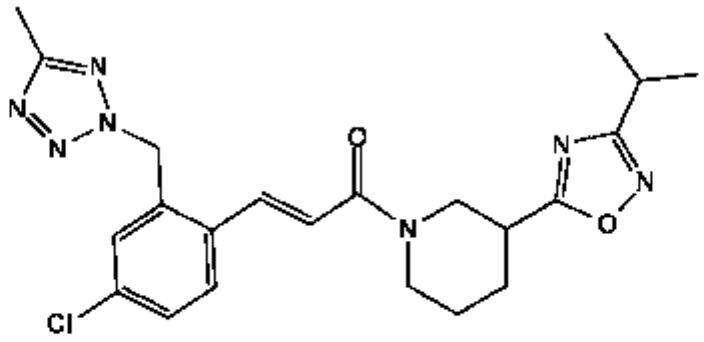
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (133 mg, 0.479 mmol) and 4-(2-(4-Methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)piperidine (Intermediate CF) (110 mg, 0.479 mmol) were placed in a flask with dry DMF (2 mL). DIPEA (0.42 mL, 2.39 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (0.63 mL, 1.08 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine. dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude

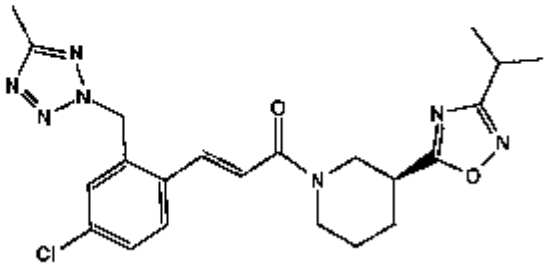
product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.29 mins; $[M+H]^+$ 454.3; Method 2minLowpHv03

Example 34:
(*rac*)-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

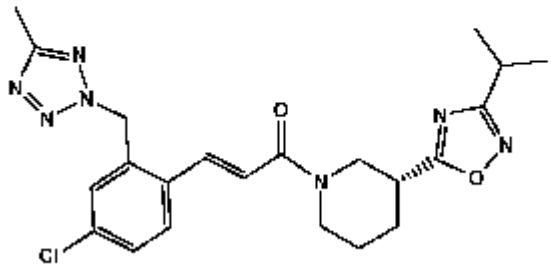


(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (250 mg, 0.897 mmol) and 3-isopropyl-5-(piperidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazole (193 mg, 0.987 mmol) were placed in a flask with dry DMF (5 mL). DIPEA (0.783 mL, 4.49 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (1.05 mL, 1.79 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (50 mL) and water (50 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.35 mins; $[M+H]^+$ 456.5; Method 2minLowpHv03

Example 34a: (*R* or *S*, E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one, Example 34b: (*R* or *S*,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(*S*)-stereoisomer



(*R*)-stereoisomer

(*rac*)-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one was separated by SFC chiral chromatography (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol in CO_2);

Example 34a: (*R* or *S*, E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one,

First eluted peak:

SFC Rt = 7.46 mins; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol in CO_2)

LC-MS Rt = 1.35 mins; $[M+H]^+$ 456.5; Method 2minLowpHv03

Example 34b: (*R* or *S*, E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

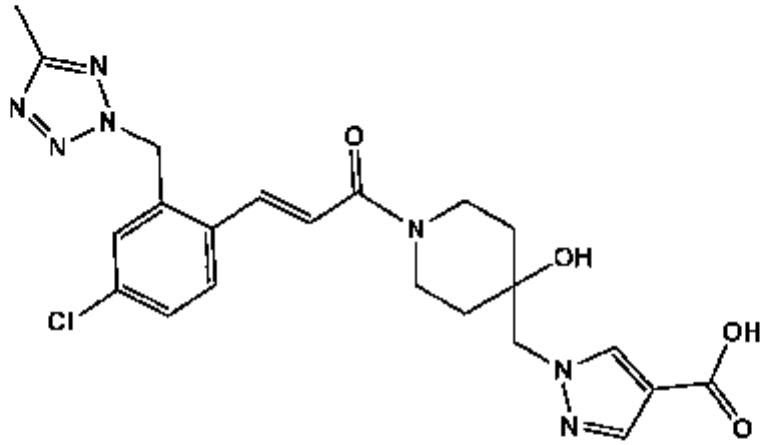
Second eluted peak:

SFC Rt = 9.08 mins; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol in CO_2)

LC-MS Rt = 1.43 mins; $[M+H]^+$ 456.5; Method 2minLowpHv03

Example 35:

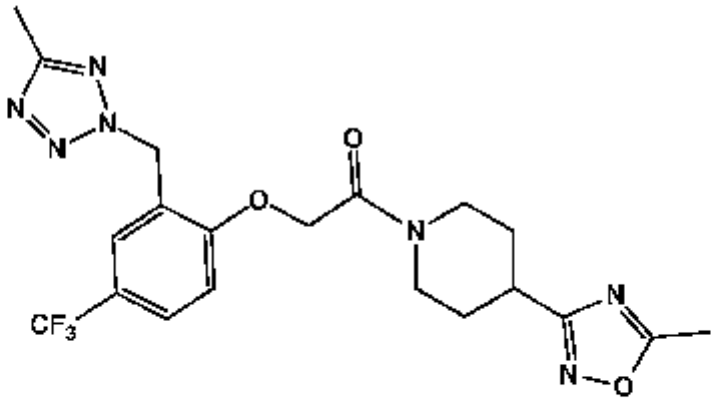
(E)-1-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



The preparation of the title compound is described in Example 14, step 2;
LC-MS Rt = 0.92 mins; $[M+H]^+$ 486.5; Method 2minLowpHv03

Example 36:

1-(4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethanone



Step 1: 2-Hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzoic acid

2-Methoxy-5-(trifluoromethyl)benzoic acid (5.00 g, 22.71 mmol) was placed in a flask with iodocyclohexane (29.4 mL, 227 mmol) and DMF (25 mL). The reaction mixture was refluxed for 4 h, cooled and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.80 (1H, d of d), 7.15 (1H, d).

Step 2: 2-(Hydroxymethyl)-4-(trifluoromethyl)phenol

2-Hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzoic acid (6.50 g, 31.5 mmol) was placed in a flask with THF (50 mL) and cooled on ice. Borane tetrahydrofuran complex (47.3 mL, 47.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C for 6 h. The reaction mixture was

quenched carefully with 1M HCl (50 mL) and partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (1H, s), 7.50 (1H, d of d), 7.32 (1H, d), 7.00 (1H, d), 4.98 (2H, s), 2.23 (1H, br s).

Step 3: tert-Butyl 2-(2-(hydroxymethyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetate

2-(Hydroxymethyl)-4-(trifluoromethyl)phenol (4.70 g, 24.46 mmol) was placed in a flask with dry MeCN (100 mL). tert-Butyl 2-bromoacetate (5.25 g, 26.9 mmol) was added followed by potassium carbonate (16.9 g, 122 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The K_2CO_3 was filtered off, washed with MeCN and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, d of d), 7.01 (1H, d), 5.30 (1H, t), 4.81 (2H, s), 4.60 (2H, d), 1.41 (9H, s).

Step 4: tert-Butyl 2-(2-(bromomethyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetate

tert-Butyl 2-(2-(hydroxymethyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetate (1.00 g, 3.27 mmol) was placed in a flask with dry MeCN (25 mL). Triphenylphosphine (1.28 g, 4.90 mmol) was added followed by hexabromoacetone (0.868 g, 1.63 mmol) and the reaction mixture was stirred at 40°C for 1 h. The solvent was removed in vacuo and purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 40% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (1H, d), 7.69 (1H, d of d), 7.11 (1H, d), 4.91 (2H, s), 4.72 (2H, s), 1.43 (9H, s).

Step 5: tert-Butyl 2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetate

tert-Butyl 2-(2-(bromomethyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetate (1.20 g, 3.25 mmol) was placed in a flask with dry DMF (10 mL). 5-Methyl-2H-tetrazole (0.41 g, 4.88 mmol) was added followed by potassium carbonate (0.90 g, 6.50 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (100mL) and water (100mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification by chromatography on silica eluting with 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound and a by-product tert-butyl 2-(2-((5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetate; LC-MS Rt = 1.42 mins; $[M+H]^+$ 373.6; Method 2minLowpHv03

Step 6: 2-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetic acid

tert-Butyl 2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetate (260 mg, 0.70 mmol) was placed in a flask with dry DCM (2 mL). TFA (0.54 mL, 6.98 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was partitioned between DCM (50 mL) and water (5 0mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.10 mins; $[M+H]^+$ 317.2; Method 2minLowpHv03

Step 7: 1-(4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethanone

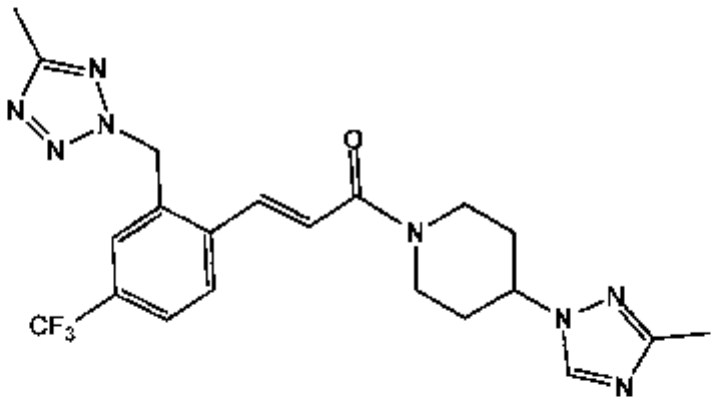
2-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetic acid (50 mg, 0.158 mmol) and 5-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole (Intermediate E) (35.4mg, 0.174mmol) were placed in a flask with dry EtOAc (1 mL). DIPEA (0.138 mL, 0.79 mmol) was added to the suspension followed by the slow addition of T3P® (50% in EtOAc) (0.185 mL, 0.316 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.21 mins; $[M+H]^+$ 466.3; Method 2minLowpHv03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.19 (1H, d), 5.91 (2H, s), 5.07 (2H, m), 4.21 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.91 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.50 (1H, m).

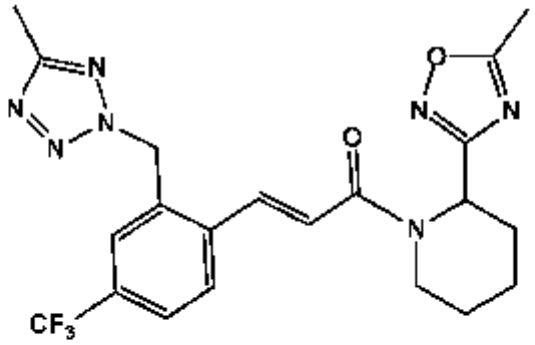
Example 37:

(E)-1-(4-(3-Methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



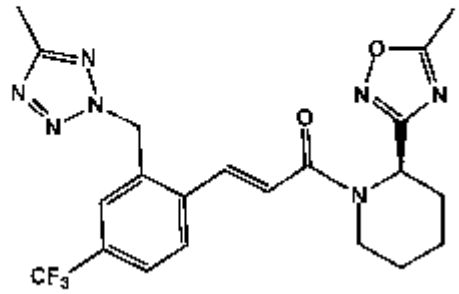
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (180 mg, 0.576 mmol) and 4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine (Intermediate CA) (101 mg, 0.605 mmol) were placed in a flask with dry EtOAc (4mL). DIPEA (0.503 mL, 2.88 mmol) was added to the suspension followed by the slow addition of T3P® (50% in EtOAc) (0.673 mL, 1.15 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound:
LC-MS Rt = 1.10 mins; $[M+H]^+$ 461.0; Method 2minLowpHv03
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.90-7.73 (3H, m), 7.31 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.51 (2H, m), 4.30 (1H, m), 3.25 (1H, m). 2.89 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.09(2H, m), 1.70 (2H, m).

Example 38:
(*rac*)-(E)-1-(2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

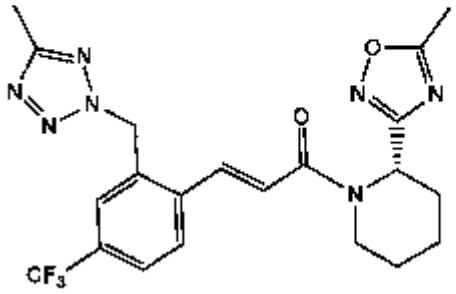


The title compound was prepared by a similar method to Example 36, step 7 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 5-methyl-3-(piperidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazole hydrochloride.

Example 38a:(R or S, E)-1-(2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one and
Example 38b: (R or S, E)-1-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



(*R*)-stereoisomer



(*S*)-stereoisomer

(*rac*)-(E)-1-(2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one was separated by SFC chiral chromatography (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol in CO_2);

Example 38a:(R or S, E)-1-(2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

First eluted Peak:

SFC Rt = 3.61 mins;

LC-MS Rt = 1.34 mins; $[M+H]^+$ 462.2; Method 2minLowpHv03

Example 38b: (R or S, E)-1-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

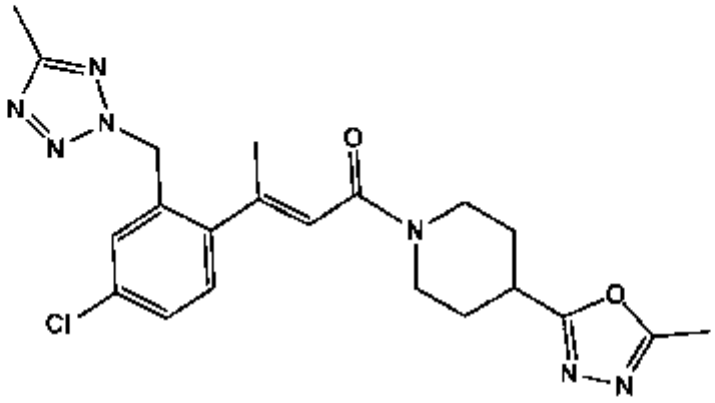
Second eluted peak:

SFC Rt = 6.34 mins; (CHIRALPAK IC 250 x 10 mm 5um, 45% isopropanol in CO_2)

LC-MS Rt = 1.32 mins; $[M+H]^+$ 462.2; Method 2minLowpHv03

Example 39:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)but-2-en-1-one



Step 1: 4-Chloro-N-methoxy-N-methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzamide
4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzoic acid (Intermediate AG, step 4) (1.50 g, 5.94 mmol) was placed in a flask with THF (30 mL). HATU (2.48 g, 6.53 mmol) and N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.724 g, 7.42 mmol) were then added followed by the slow addition of triethylamine (5.18 mL, 29.7 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and 1M NaOH. The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 – 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.04 mins; $[M+H]^+$ 296.1; Method 2minLowpHv03
Step 2: 1-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)ethanone
4-Chloro-N-methoxy-N-methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzamide (1.70 g, 5.75 mmol) was placed in a flask with THF (25 mL) and cooled to -78°C. Methylmagnesium bromide (3M in ether) (3.83 mL, 11.50 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at -78°C for 30 minutes and then allowed to return to room temperature. The reaction mixture was quenched with water and partitioned between ether (200mL) and 1M HCl (100mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 – 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;
Step 3: (E)-Ethyl-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)but-2-enoate,
NaH (60% in oil) (299 mg, 7.48 mmol) was suspended in dry THF (15 mL) and cooled on an ice-bath. Triethyl phosphonoacetate (1.80 mL, 8.98 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. A solution of 1-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl) phenyl)ethanone (750 mg, 2.99 mmol) in THF (5 mL) was slowly added and the reaction mixture was refluxed for 1 h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered

and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 – 10% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.40 mins; $[M+H]^+$ 321.5; Method 2minLowpHv03

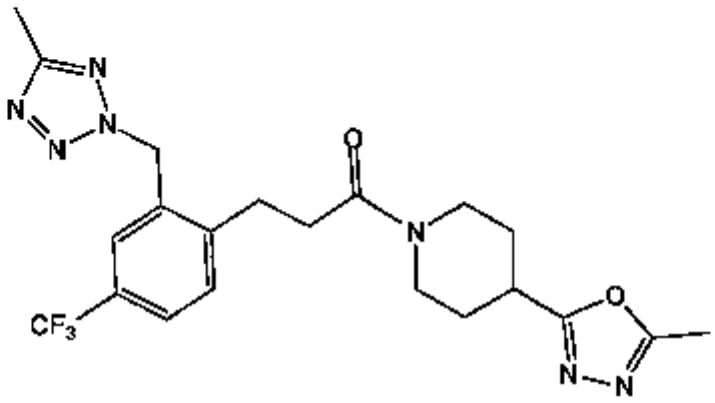
Step 4: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)but-2-enoic acid

(E)-Ethyl 3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)but-2-enoate (250 mg, 0.78 mmol) was placed in a flask with EtOH (4 mL). 2M NaOH (1.95 mL, 3.90 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The EtOH was removed in vacuo, the reaction mixture was acidified with 2M HCl (3 mL) and partitioned between DCM (10 mL) and water (10mL). The organic phase was passed through a phase separator and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 – 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.14 mins; $[M+H]^+$ 293.5; Method 2minLowpHv03

Step 5: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)but-2-en-1-one

The title compound was prepared by a similar method to Example 36, step 7 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)but-2-enoic acid and 2-methyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BG);
LC-MS Rt = 1.13 mins; $[M+H]^+$ 444.1; Method 2minLowpHv03

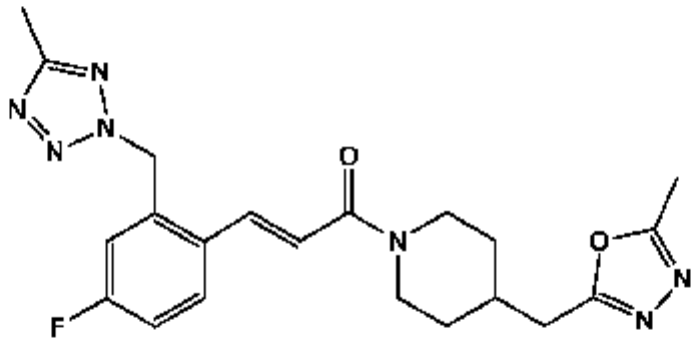
Example 40:
1-(4-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 36, step 7 from 3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoic acid (Intermediate AF) and 2-methyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BG);
LC-MS Rt = 1.16 mins; $[M+H]^+$ 464.6; Method 2minLowpHv03

Example 41:

(E)-3-(4-Fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: 2-(2-Bromo-5-fluorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole,

2-(2-Bromo-5-fluorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole was prepared by a similar method to Intermediate A, step 1 from 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-fluorobenzene and 5-methyl-1H-tetrazole. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

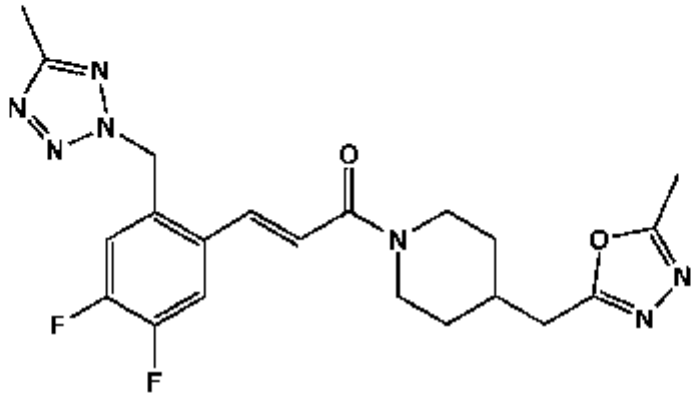
Step 2: (E)-3-(4-Fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

2-(2-Bromo-5-fluorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole (104mg, 0.383mmol), palladium diacetate (7.16mg, 0.032mmol) and tri-o-tolylphosphine (9.70mg, 0.032mmol) were placed in a flask. 1-(4-((5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Intermediate G) (75mg, 0.319mmol), dissolved in dry, degassed DMF (2mL), was added followed by triethylamine (0.133mL, 0.956mmol) and the reaction mixture was stirred at 100°C overnight. The reaction mixture was stirred at 100°C for 18 h and then partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound:

LC-MS Rt = 0.95 mins; $[M+H]^+$ 426.3; Method 2minLowpHv03

Example 42:

(E)-3-(4,5-Difluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: 1-Bromo-2-(bromomethyl)-4,5-difluorobenzene

1-Bromo-2-(bromomethyl)-4,5-difluorobenzene was prepared by a similar method to Intermediate AC, step 1 from 1-bromo-2-(bromomethyl)-4,5-difluorobenzene. The reaction mixture was filtered to remove the succinimide side product, the solvent was removed in vacuo and the product was used crude in the next step.

Step 2: 2-(2-Bromo-4,5-difluorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole,

2-(2-Bromo-4,5-difluorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole was prepared by a similar method to Intermediate A, step 1 from 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-fluorobenzene and 5-methyl-1H-tetrazole. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

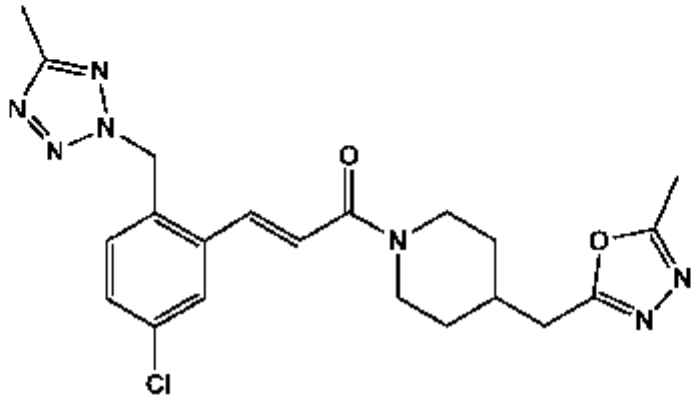
Step 3: (E)-3-(4,5-Difluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared by a similar method to Example 41, step 2 from 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate G) and 2-(2-bromo-4,5-difluorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole;

LC-MS Rt = 0.98 mins; $[M+H]^+$ 444.3; Method 2minLowpHv03

Example 43:

(E)-3-(5-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: 2-Bromo-1-(bromomethyl)-4-chlorobenzene

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate AC, step 1 from 2-bromo-4-chloro-1-methylbenzene.

Step 2: 2-(2-Bromo-4-chlorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole,

2-(2-Bromo-4-chlorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole was prepared by a similar method to Intermediate A, step 1 from 2-bromo-1-(bromomethyl)-4-chlorobenzene and 5-methyl-1H-tetrazole. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

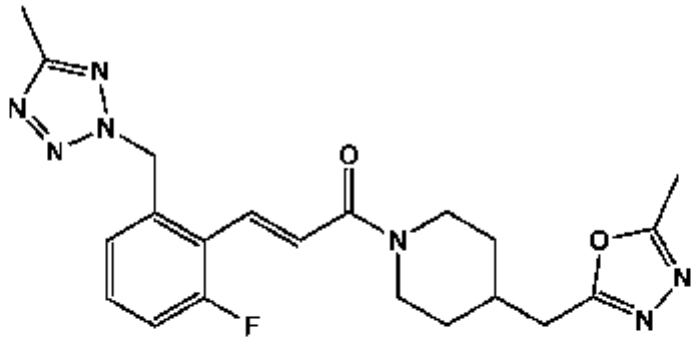
Step 3: (E)-3-(5-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared by a similar method to Example 41, step 2 from 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate G) and 2-(2-bromo-4-chlorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole;

LC-MS Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 442.2; Method 2minLowpHv03

Example 44:

(E)-3-(2-Fluoro-6-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: 2-Bromo-1-(bromomethyl)-3-fluorobenzene

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate AC, step 1 from 2-bromo-1-fluoro-3-methylbenzene.

Step 2: 2-(2-Bromo-3-fluorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole;

2-(2-Bromo-3-fluorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole was prepared by a similar method to Intermediate A, step 1 from 2-bromo-1-(bromomethyl)-3-fluorobenzene and 5-methyl-1H-tetrazole. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

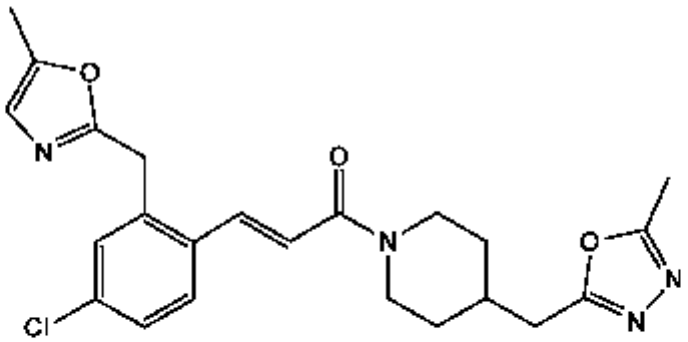
Step 3: (E)-3-(2-Fluoro-6-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared by a similar method to Example 41, step 2 from 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate G) and 2-(2-bromo-3-fluorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole;

LC-MS Rt = 0.94 mins; $[M+H]^+$ 426.3; Method 2minLowpHv03

Example 45:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyloxazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: 2-(2-Bromo-5-chlorophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamide

To a stirred solution of 2-(2-bromo-5-chlorophenyl)acetic acid (23 g, 92 mmol) in ethyl acetate (160 mL) under nitrogen was added DIPEA (40.3 mL, 230 mmol). The solution was cooled to 5°C (ice-bath) and prop-2-yn-1-amine (7.09 mL, 111 mmol) was added. To this stirred suspension was added dropwise T3P® (50% in EtOAc) (81 mL, 138 mmol), maintaining the temperature below 20°C during the addition. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and then quenched by addition of water, resulting in a thick off white precipitate. This was filtered off under vacuum, washing with water, followed by sat. $NaHCO_3$. The precipitate was suspended in diethyl ether (300 mL), filtered off under vacuum, washed with iso-hexane and then dried in a vacuum oven at 40 °C affording the title compound.

Step 2: 2-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyloxazole

2-(2-Bromo-5-chlorophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamide (22 g, 77 mmol) was dissolved in dioxane (256 mL). Triflic acid (6.82 mL, 77 mmol) was added and the reaction mixture was heated to 90°C For 18 h. The reaction mixture was cooled and then neutralised with 2M NaOH. 50% of the dioxane was removed in vacuo and the aqueous emulsion was extracted with EtOAc (x2). The combined organic phases were washed with water (x2) and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 10% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

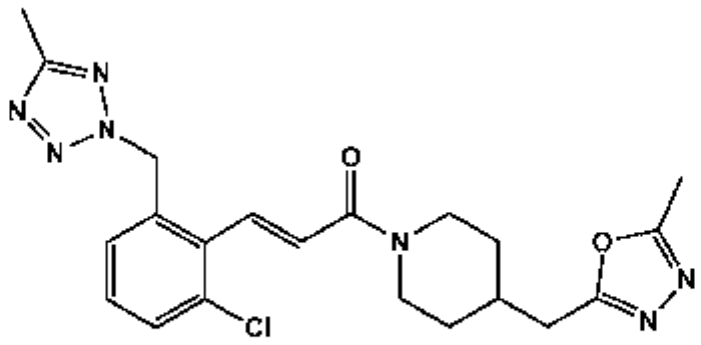
Step 3: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyloxazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared by a similar method to Example 41, step 2 from 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate G) and 2-(2-bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyloxazole;

LC-MS Rt = 1.18 mins; $[M+H]^+$ 441.2; Method 2minLowpHv03

Example 46:

(E)-3-(2-Chloro-6-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: 2-Bromo-1-(bromomethyl)-3-chlorobenzene

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate AC, step 1 from 2-bromo-1-chloro-3-methylbenzene.

Step 2: 2-(2-Bromo-3-chlorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole,

2-(2-Bromo-3-chlorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole was prepared by a similar method to Intermediate A, step 1 from 2-bromo-1-(bromomethyl)-3-chlorobenzene and 5-methyl-1H-tetrazole. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

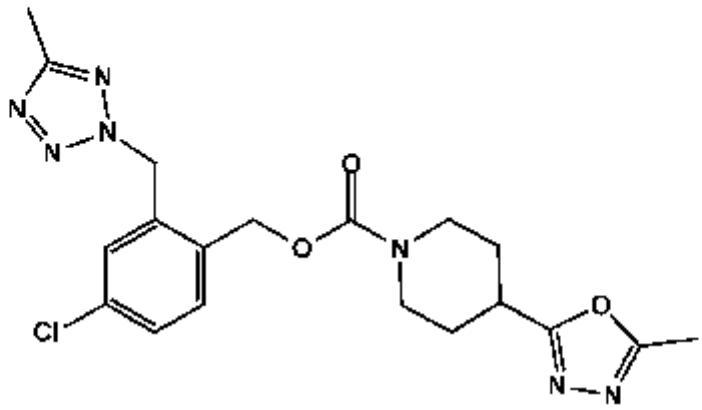
Step 3: (E)-3-(2-Chloro-6-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared by a similar method to Example 41, step 2 from 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate G) and 2-(2-bromo-3-chlorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole;

LC-MS Rt = 0.98 mins; $[M+H]^+$ 442.3 Method 2minLowpHv03

Example 47:

4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

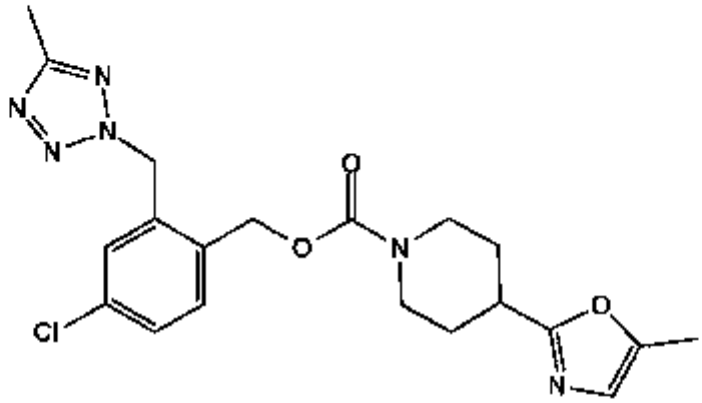


2-Methyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BG) (77 mg, 0.463 mmol) was added to a solution of 4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 1H-imidazole-1-carboxylate (Intermediate AG) (140 mg, 0.421 mmol) in DMF (2 mL). DIPEA (0.147 mL, 0.841 mmol) was added and the RM was stirred at 60°C for 18 h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS Rt = 1.15 mins; $[M+H]^+$ 432.2; Method 2minLowpHv03

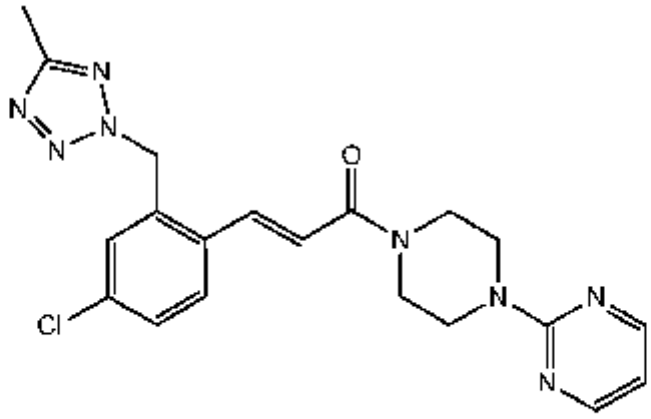
Example 48:

4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 4-(5-methyloxazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate



The title compound was prepared by a similar method to Example 47 from 5-methyl-2-(piperidin-4-yl)oxazole (Intermediate CI) and 4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 1H-imidazole-1-carboxylate (Intermediate AG);
LC-MS Rt = 1.29 mins; $[M+H]^+$ 431.5; Method 2minLowpHv03

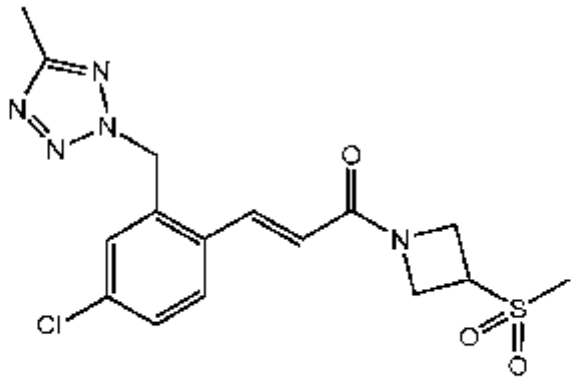
Example 49.1:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (27.9 mg, 0.100 mmol) was dissolved in DMF (1 mL). This solution was added to HATU (46 mg, 0.120 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Triethylamine (1mL) in DMF (1mL) was added to a vial containing 2-(piperazin-1-yl)pyrimidine (16.4 mg, 0.100 mmol). The activated acid was added to the vial containing the amine and the reaction mixture was shaken at room temperature for 6 h. The crude sample was purified by reverse phase preparative HPLC to afford the title compound;
LC-MS Rt = 1.23 mins; $[M+H]^+$ 425.2; Method 2minLowpHv03

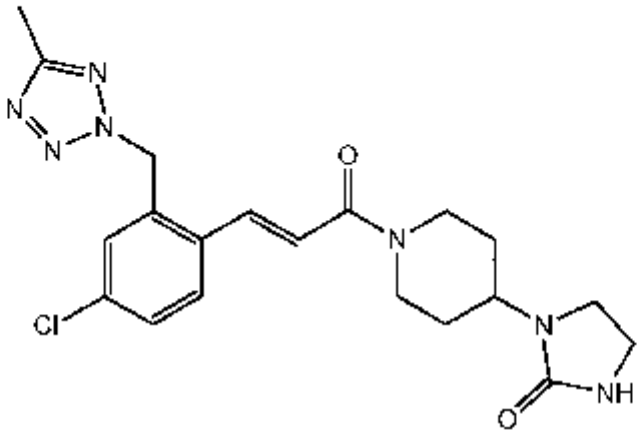
Examples 49.2 to 49.20 and Examples 49.22 to 49.30 were prepared by a similar method to that of Example 49.1 from (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and the commercially available amine.

Example 49.2:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(methylsulfonyl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one



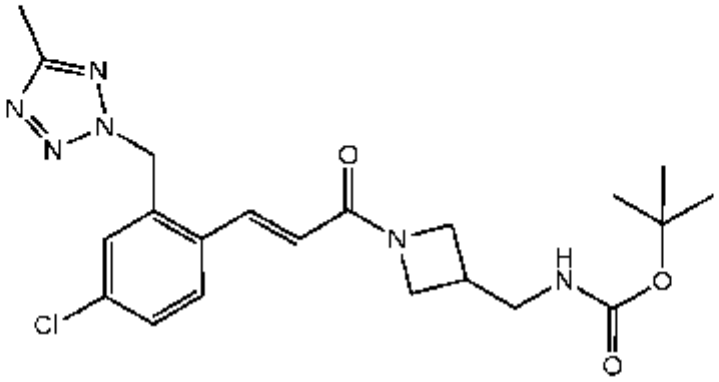
LC-MS Rt = 1.21 mins; $[M+H]^+$ 396.1; Method 2minLowpHv03

Example 49.3:
(E)-1-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)imidazolidin-2-one



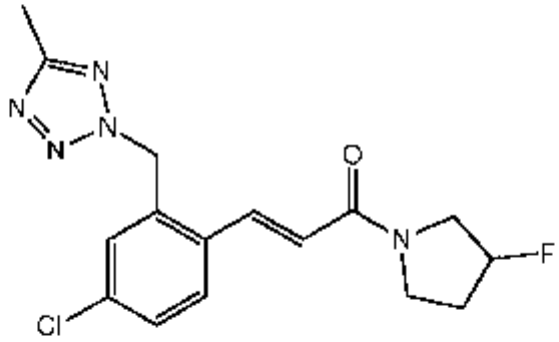
LC-MS Rt = 1.22 mins; $[M+H]^+$ 430.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.4:
(E)-tert-Butyl ((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)azetidin-3-yl)methyl)carbamate



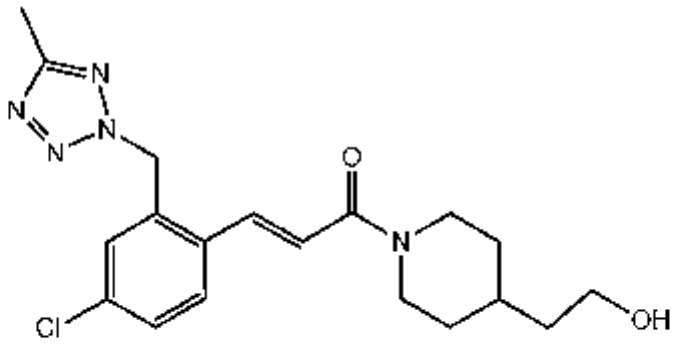
LC-MS Rt = 1.12 mins; $[M+H]^+$ 391.4 (loss of t-butyl group in MS); Method 2minLowpHv03

Example 49.5:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.01 mins; $[M+H]^+$ 350.1; Method 2minLowpHv03

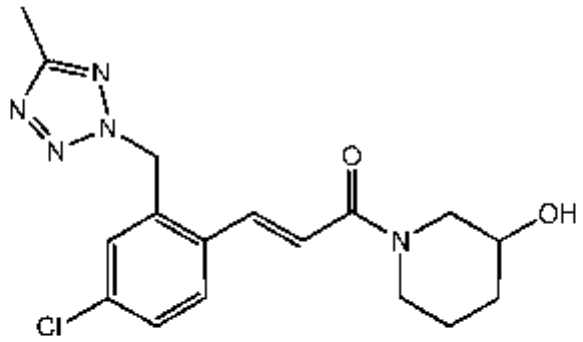
Example 49.6:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.20 mins; $[M+H]^+$ 390.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.7:

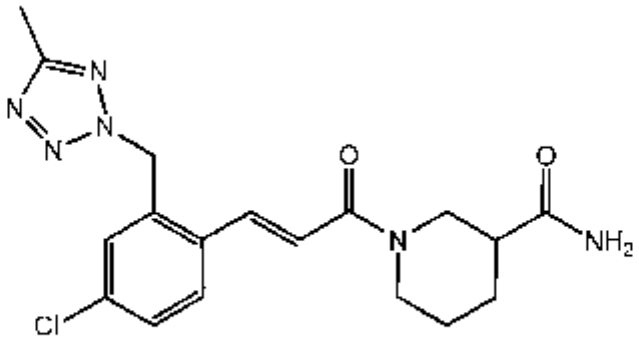
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.17 mins; $[M+H]^+$ 362.1; Method 2minLowpHv03

Example 49.8:

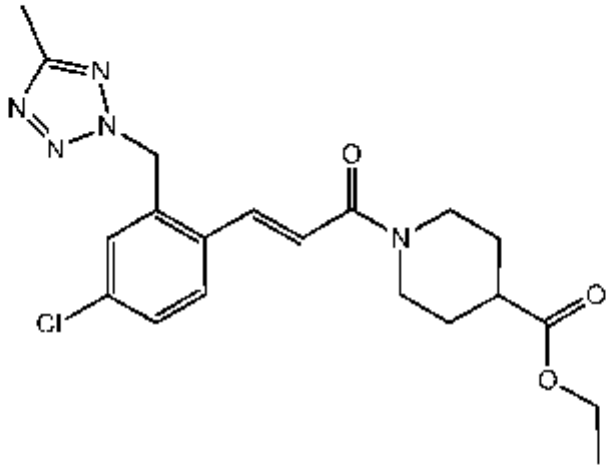
(E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-3-carboxamide



LC-MS Rt = 1.14 mins; $[M+H]^+$ 389.1; Method 2minLowpHv03

Example 49.9:

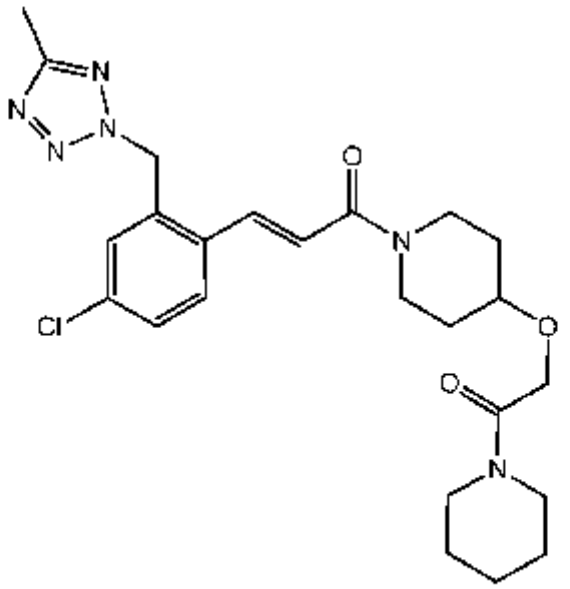
(E)-ethyl 1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate



LC-MS Rt = 1.31 mins; $[M+H]^+$ 418.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.10:

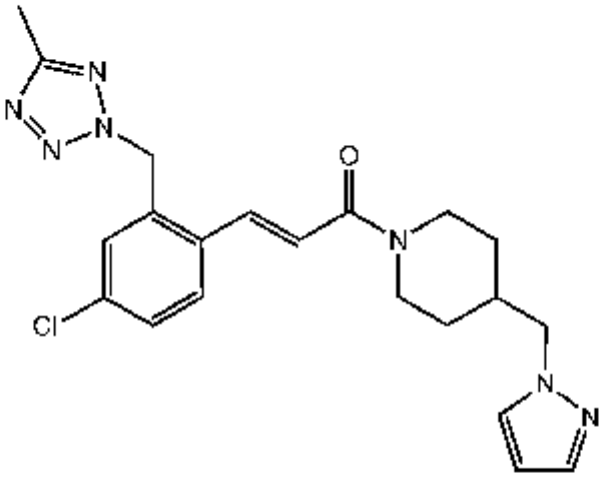
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethoxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.09 mins; $[M+H]^+$ 487.3; Method 2minLowpHv03

Example 49.11:

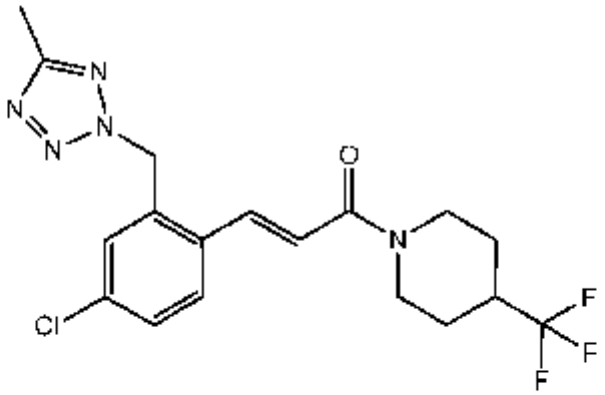
(E)-1-(4-((1H-Pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.06 mins; $[M+H]^+$ 426.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.12:

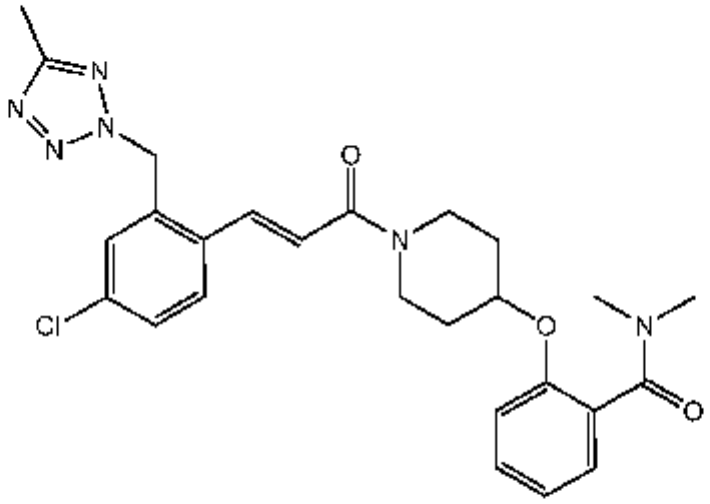
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.19 mins; $[M+H]^+$ 414.5; Method 2minLowpHv03

Example 49.13:

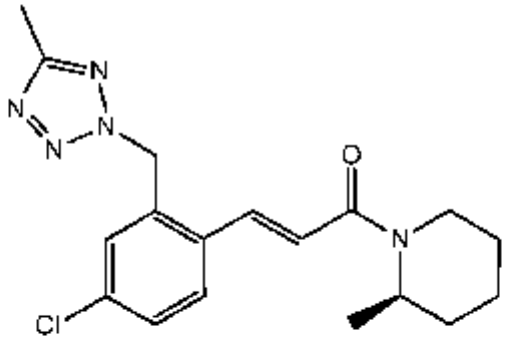
(E)-2-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)oxy)-N,N-dimethylbenzamide



LC-MS Rt = 1.11 mins; $[M+H]^+$ 509.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.14:

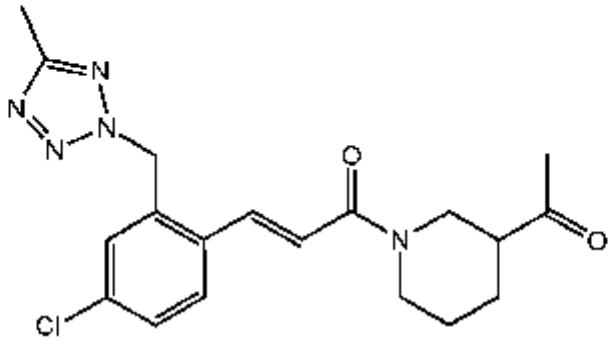
(R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.18 mins; $[M+H]^+$ 360.5; Method 2minLowpHv03

Example 49.15:

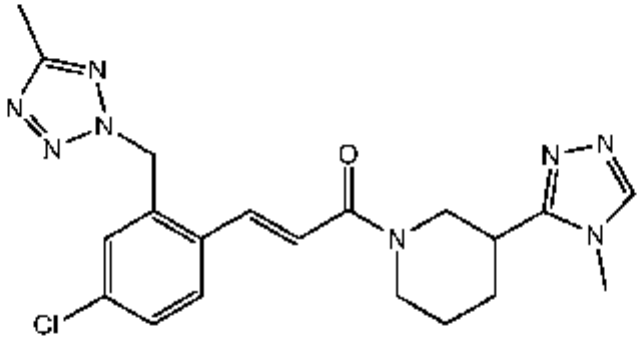
(E)-1-(3-Acetylpiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.04 mins; $[M+H]^+$ 388.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.16:

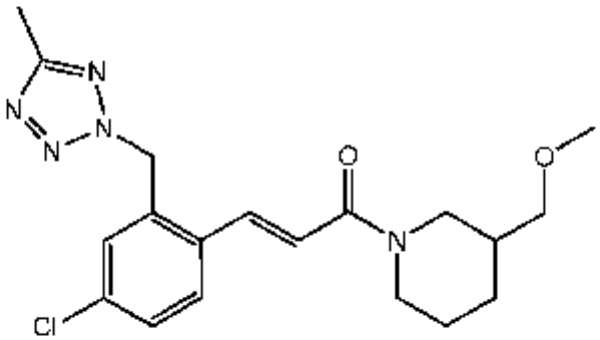
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 0.85 mins; $[M+H]^+$ 427.2 Method 2minLowpHv03

Example 49.17:

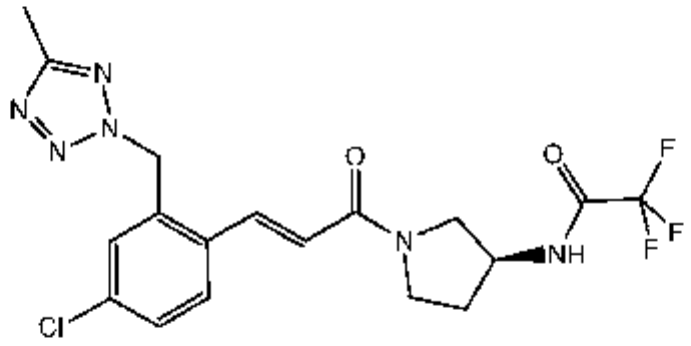
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.11 mins; $[M+H]^+$ 390.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.18:

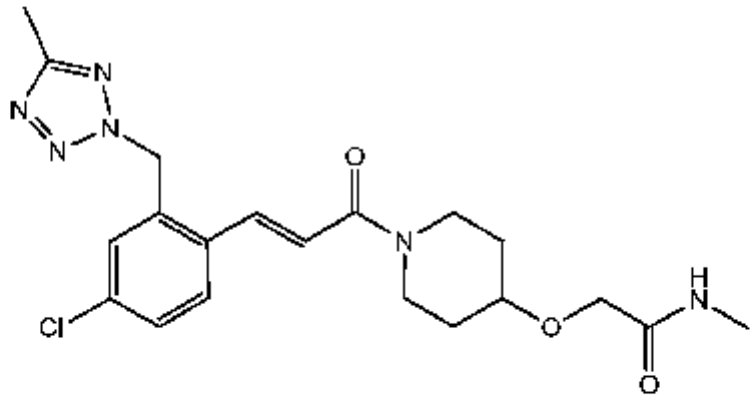
(S,E)-N-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidin-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide



LC-MS Rt = 1.05 mins; $[M+H]^+$ 443.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.19:

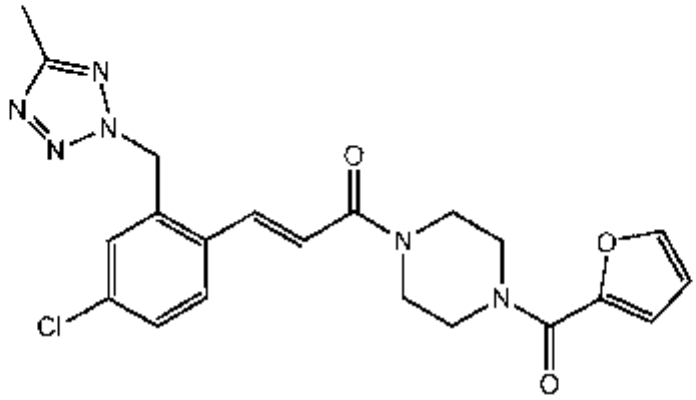
(E)-2-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)oxy)-N-methylacetamide



LC-MS Rt = 0.96 mins; $[M+H]^+$ 433.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.20:

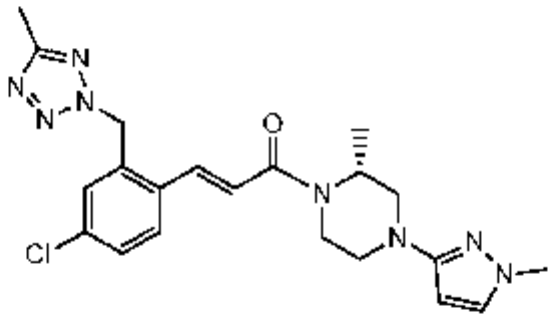
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(furan-2-carbonyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 441.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.21:

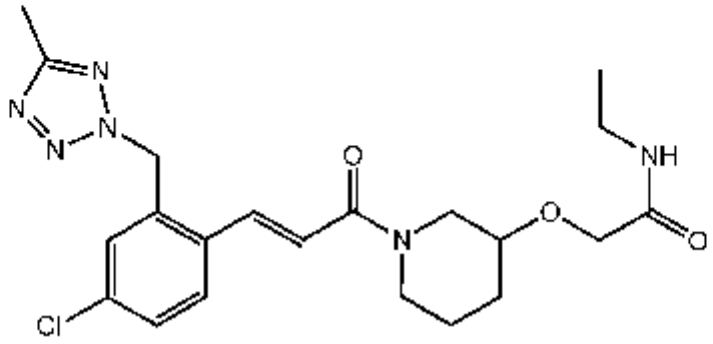
(R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (49.5 mg, 0.178 mmol) and DIPEA (0.155 mL, 0.888 mmol) were placed in a flask with DMF (3 mL). HATU (81 mg, 0.213 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. (R)-3-methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)piperazine (Intermediate H) (32 mg, 0.178 mmol) was then added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then partitioned between EtOAc (30 mL) and water (30 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS Rt = 1.17 mins; $[M+H]^+$ 441.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.22:

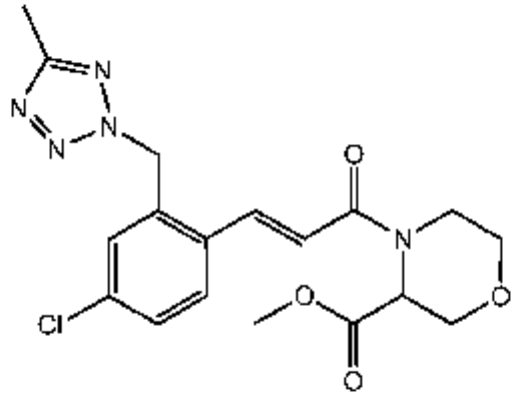
(E)-2-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-3-yl)oxy)-N-ethylacetamide



LC-MS Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 447.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.23:

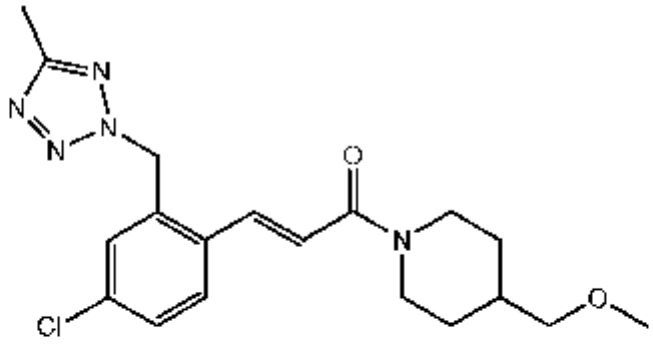
(E)-Methyl 4-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)morpholine-3-carboxylate



LC-MS Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 406.1; Method 2minLowpHv03

Example 49.24:

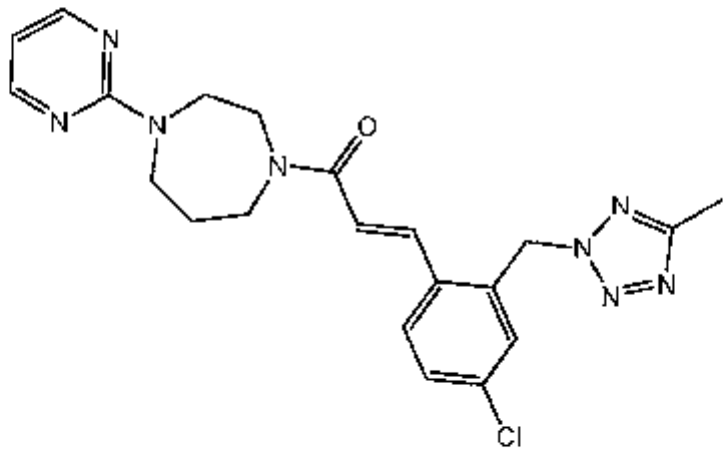
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 1.11 mins; $[M+H]^+$ 390.5; Method 2minLowpHv03

Example 49.25:

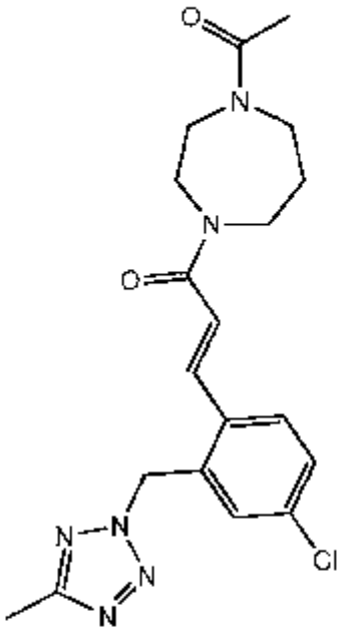
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(pyrimidin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 0.95 mins; $[M+H]^+$ 439.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.26:

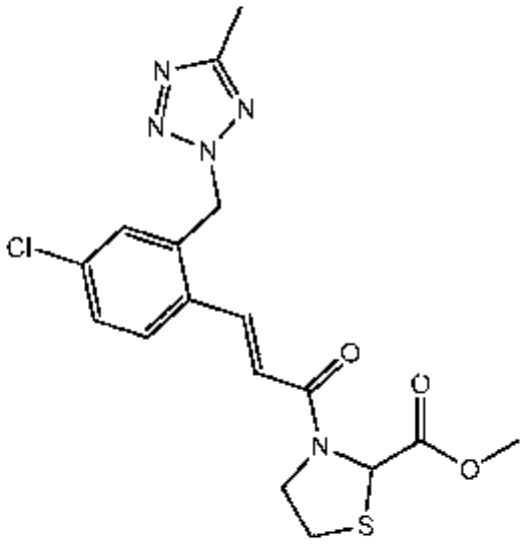
(E)-1-(4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 0.94 mins; $[M+H]^+$ 403.2; Method 2minLowpHv03

Example 49.27:

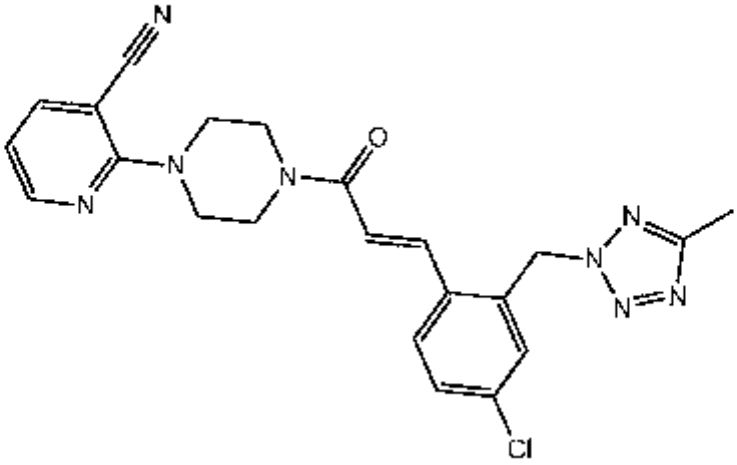
(E)-Methyl 3-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)thiazolidine-2-carboxylate



LC-MS Rt = 1.09 mins; [M+H]$^+$ 408.1; Method 2minLowpHv03

Example 49.28:

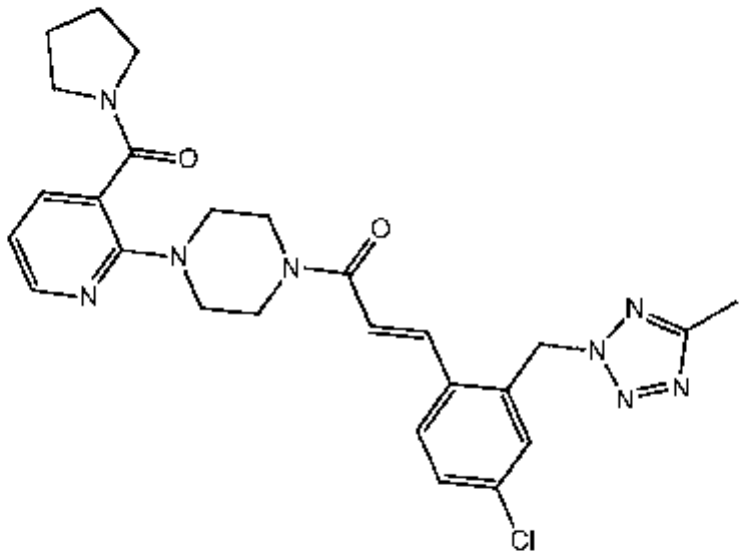
(E)-2-(4-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile



LC-MS Rt = 1.14 mins; [M+H]$^+$ 449.1; Method 2minLowpHv03

Example 49.29:

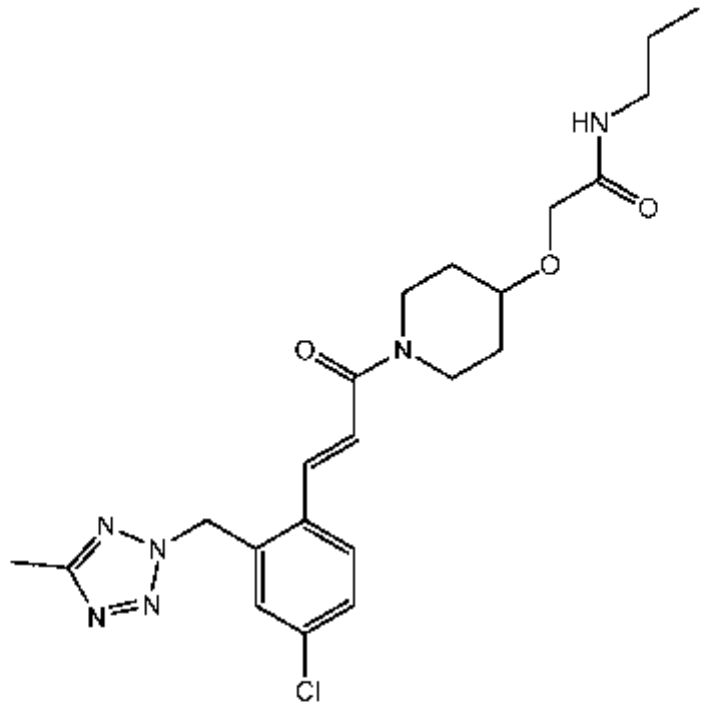
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(3-(pyrrolidine-1-carbonyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS Rt = 0.92 mins; $[M+H]^+$ 521.3; Method 2minLowpHv03

Example 49.30:

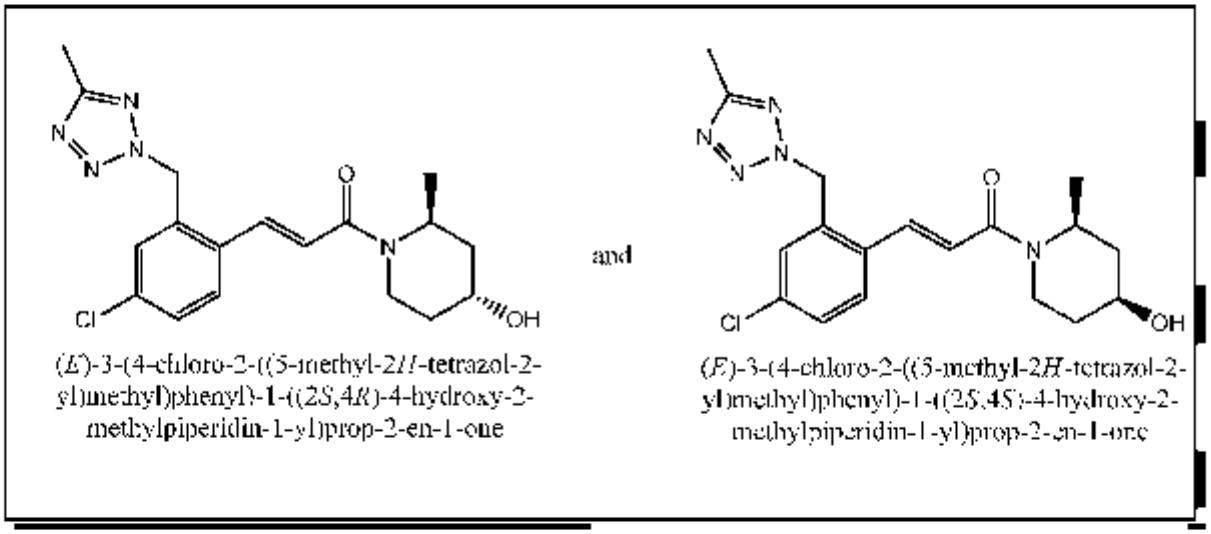
(E)-2-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)oxy)-N-propylacetamide



LC-MS Rt = 1.07 mins; $[M+H]^+$ 461.3; Method 2minLowpHv03

Example 50a: (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-((2*S*, 4*R* or 4*S*)-4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one and Example 50b: (E)-3-(4-

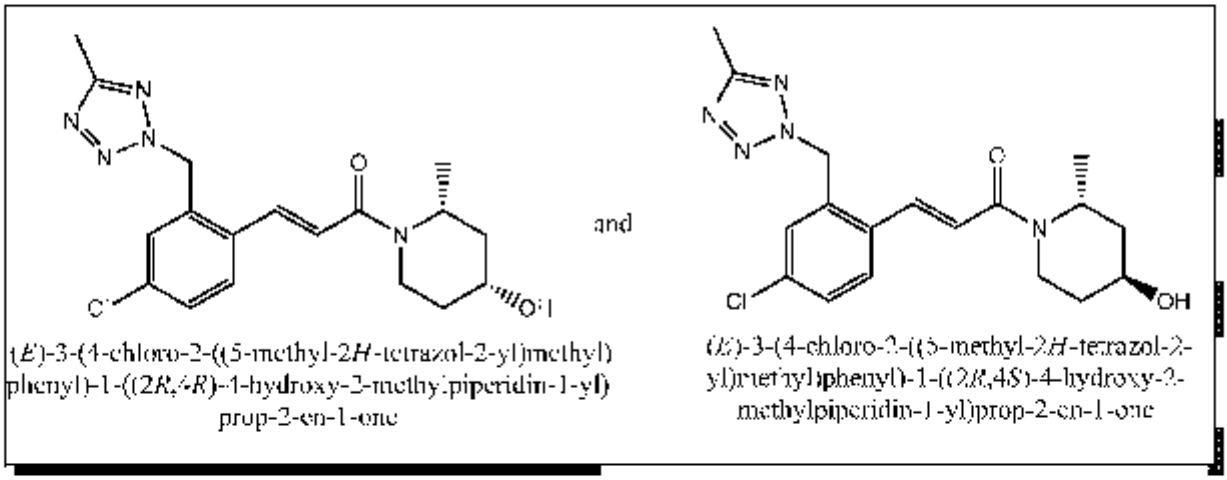
chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-((2*R*, 4*R* or 4*S*)-4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(*E*)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-((2*S*,4*R*)-4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

(*E*)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-((2*S*,4*S*)-4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

OR



(*E*)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-((2*R*,4*R*)-4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

(*E*)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-((2*R*,4*S*)-4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

Step 1: ((*R* or *S*),E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-2-methylpiperidin-4-one, ((*R* or *S*), E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-2-methylpiperidin-4-one *rac*-(E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-2-methylpiperidin-4-one was prepared analogously to Example 49.21 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and 2 methylpiperidin-4-one. The racemate was separated by SFC chiral chromatography (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% methanol in CO_2) to afford the individual enantiomers:

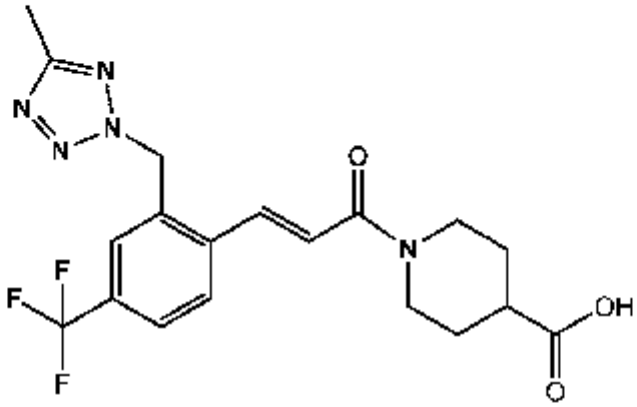
First eluted peak: ((*R* or *S*),E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-2-methylpiperidin-4-one:

SFC Rt = 4.29 mins; (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% methanol in CO_2)
LC-MS Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 374.2; Method 2minLowpHv03

Second eluted peak: ((*R* or *S*),E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-2-methylpiperidin-4-one:
SFC Rt = 5.62 mins; (CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% methanol in CO_2)
LC-MS Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 374.1; Method 2minLowpHv03
Step 2: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-((2*S*, 4*R* or 4*S*)-4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one and Example 50b: (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-((2*R*, 4*R* or 4*S*)-4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one
((*R* or *S*),E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-2-methylpiperidin-4-one (second eluted peak from step 1) (199 mg, 0.532 mmol) was placed in a flask with methanol (10mL) and the reaction mixture was cooled on an ice-bath. Sodium borohydride (40.3 mg, 1.065 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The solvent was removed in vacuo and the resulting residue partitioned between EtOAc (40 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (40 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. The diastereomeric mixture was separated by SFC chiral chromatography (CHIRALPAK ID 250 x 10 mm 5um, 30% isopropanol in CO_2) to afford the following diastereomers of the title compounds:
Peak 3:
SFC Rt = 11.66 mins; (CHIRALPAK ID 250 x 10 mm 5um, 30% isopropanol in CO_2)
LC-MS Rt = 1.06 mins; $[M+H]^+$ 376.3; Method 2minLowpHv03
Peak 4:
SFC Rt = 16.47 mins; (CHIRALPAK ID 250 x 10 mm 5um, 30% isopropanol in CO_2)
LC-MS Rt = 1.07 mins; $[M+H]^+$ 376.3; Method 2minLowpHv03

Example 51:

(E)-1-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl) phenyl)acryloyl) piperidine-4-carboxylic acid



Step 1: (E)-Methyl 1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl) phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate

T3P® 50% in ethyl acetate (0.679 mL, 1.153 mmol) was added to a solution of (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (300 mg, 0.961 mmol), methyl piperidine-4-carboxylate (138 mg, 0.961 mmol) and TEA (0.536 mL, 3.84 mmol) in DCM (3 mL) and the resulting mixture stirred for 1 h

The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate solution (1 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3x5 mL). The organic solutions were combined, washed with brine (5 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a clear oil;

LC MS Rt 1.27 min; $[M-100+H]^+$ 438.3, Method 2minLowpHv03

Step 2: (E)-1-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl)piperidine-4-carboxylic acid

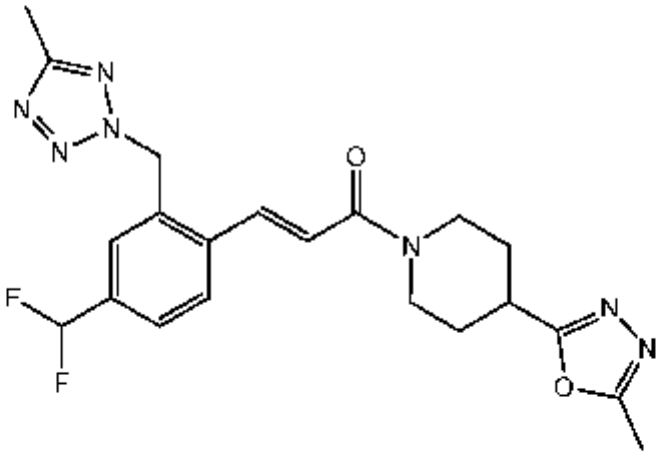
A solution of lithium hydroxide (61.3 mg, 2.56 mmol) in water (2.00 mL) was added to a solution of (E)-Methyl 1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl)piperidine-4-carboxylate (step 1) (280 mg, 0.640 mmol) in THF (2 mL) and the resulting mixture stirred overnight at room temperature. The reaction was concentrated to 2mL and the pH adjusted to 1 with 2M hydrochloric acid. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3x20 mL). The combined organic solutions were washed with brine (20 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound as a white foam;

LC MS Rt 1.12 min; $[M+H]^+$ 424.3. Method 2minLowpHv03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.29 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.81 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.26 (1H, d), 6.11 (2H, d), 4.28 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.14 (3H, s), 1.87 (2H, m), 1.46 (2H, m).

Example 52:

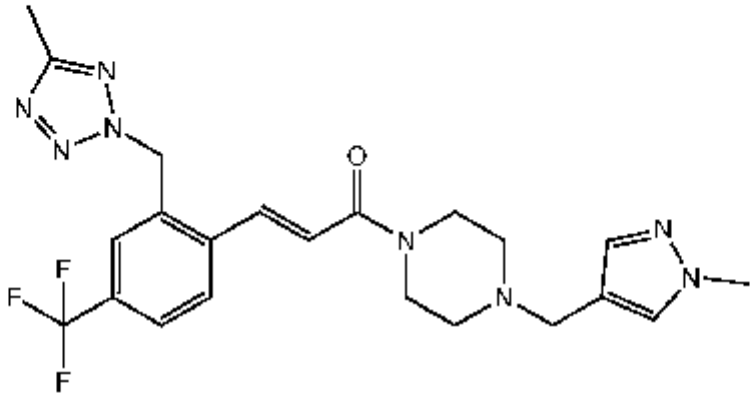
(E)-3-(4-(Difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



T3P® 50% in ethyl acetate (240 µl, 0.408 mmol) was added to a solution of (E)-3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AH) (100 mg, 0.340 mmol), 2-methyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BG) (96 mg, 0.340 mmol) and TEA (189 µl, 1.359 mmol) in DCM (1 mL) and the resulting mixture stirred for 18 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with saturated sodium bicarbonate solution (5 mL) The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The combined organic solutions were washed with, brine (10 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% MeOH in ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give a clear gum. The gum was triturated with MTBE to give the title compound as a white solid;
LC MS Rt 1.05 min; $[M+H]^+$ 444.3, Method 2minLowpHv03
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (1H, m), 7.80 (1H, d), 7.68-7.57 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.09 (1H, t), 6.07 (2H, s), 4.35 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.28 (2H, m), 3.00 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.64 (2H, m).

Example 53:

(E)-1-(4-((1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-tert-Butyl 4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl)piperazine-1-carboxylate

T3P® 50% in ethyl acetate (2.94 mL, 5.00 mmol) was added to a solution of (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (1.3 g, 4.16 mmol). tert-butyl piperazine-1-carboxylate (0.775 g, 4.16 mmol) and TEA (2.321 mL, 16.65 mmol) in DCM (10 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 5 h then stood at room temperature for 4 days. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate (100 mL) The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The organic solutions were combined washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate in iso-hexane. The product fractions were combined and concentrated in vacuo to give the title compound as a white solid;

LC MS Rt 1.36 min; $[M+H]^+$ 481.7. Method 2minLowpHv03

Step 2: (E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

TFA (20 mL) was added dropwise to a solution of (E)-tert-Butyl 4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazine-1-carboxylate (step 1) (1.82 g, 3.79 mmol) in DCM (20 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 h.

Toluene (50 mL) was added and the reaction concentrated in vacuo. The residue was triturated with ether to give the title compound as a white solid;

LC MS Rt 0.73 min; $[M+H]^+$ 381.8, Method 2minLowpHv03

Step 3: (E)-1-(4-((1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

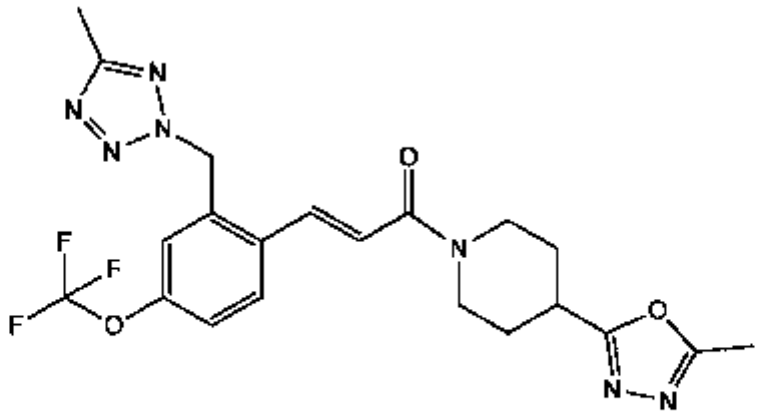
2-Picoline borane complex (34.6 mg, 0.324 mmol) was added to a solution of 1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (33.4 mg, 0.303 mmol), (E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (step 2) (100 mg, 0.202 mmol) and Acetic Acid (0.1 mL) in MeOH (1 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction was concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% MeOH in ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give a colourless gum. The gum was dissolved in ether (5 mL) and 1M HCl in ether solution (2 mL) was added. The resulting suspension was concentrated in vacuo to give the title compound as a hydrochloride salt as a yellow solid.

LC MS Rt 0.76 min; $[M+H]^+$ 475.4 Method 2minLowpHv03

1H NMR (400 MHz, 403K, DMSO-d6) δ 7.95 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.59 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.04 (2H, s), 4.18 (2H, s), 4.12-3.77 (5H, m), 3.42-2.70 (6H, m), 2.43 (3H, s). (1 exchangeable proton not observed at this temperature)

Example 54:

(E)-1-(4-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one



T3P® 50% in ethyl acetate (0.215 mL, 0.366 mmol) was added to a solution of (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylic acid (Intermediate AC)(100 mg, 0.305 mmol), 2-methyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BG)(50.9 mg, 0.305 mmol) and TEA (0.170 mL, 1.219 mmol) in DCM (1 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate solution (1 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x5 mL). The organic solutions were combined washed with brine (5 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% MeOH in ethyl acetate. The

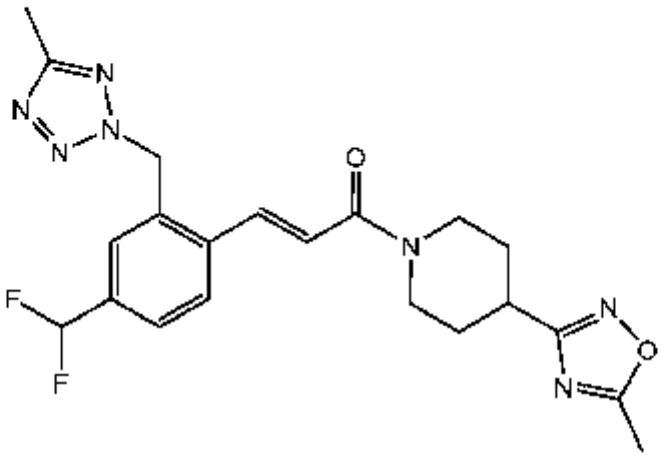
product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a white solid;

LC MS Rt 1.20 min; $[M+H]^+$ 478.3. Method 2minLowpHv03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.48-7.41 (2H, m), 7.20 (1H, s), 6.07 (2H, s), 4.35 (1H, m), 4.18 (1H,m), 3.27 (2H, m), 2.99 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.04 (2H, m), 1.63 (2H, m)

Example 55:

(E)-3-(4-(Difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



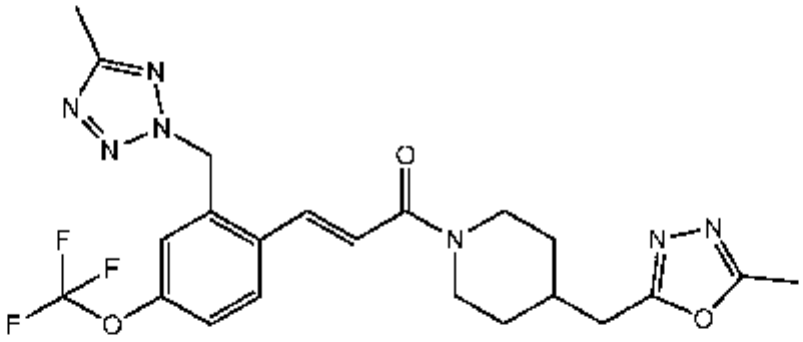
T3P® 50% in ethyl acetate (240 µl, 0.408 mmol) was added to a solution of (E)-3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AH) (100 mg, 0.340 mmol), 5-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole hydrochloride (69.2 mg, 0.340 mmol) and TEA (189 µl, 1.359 mmol) in DCM (1 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate (55 mL) The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The organic solutions were combined washed with, brine (10 mL). dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% MeOH in ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give a clear gum. The gum was triturated with MTBE and the resulting white solid dried in a vacuum oven to give the title compound as a white solid;

LC MS Rt 1.14 min; $[M+H]^+$ 444.3. Method 2minLowpHv03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (1H, d), 7.81 (1H, d). 7.66-7.58 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.09 1H, t), 6.08 (2H, s), 4.41 (1H. m), 4.21 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.00 (2H, m), 1.60 (2H, m).

Example 56:

(E)-1-(4-((5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one



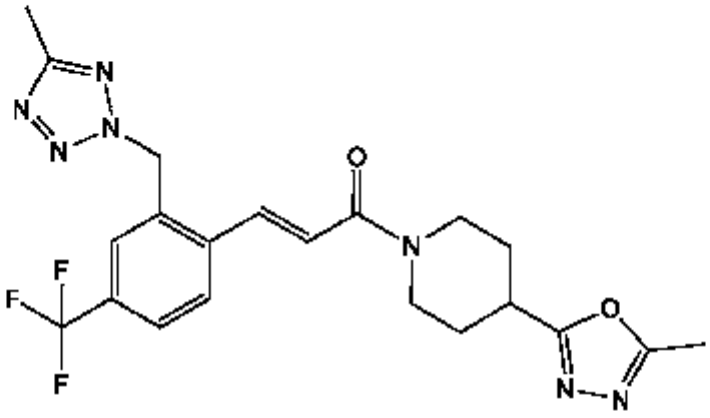
A solution of 1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Intermediate G)(75 mg, 0.319 mmol) in degassed DMF (2 mL) was added to a mixture of 2-(2-bromo-5-(trifluoromethoxy)benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole (Intermediate AB step 2)(129 mg, 0.383 mmol), palladium diacetate (7.16 mg, 0.032 mmol) and tri(o-tolyl) phosphine (9.70 mg, 0.032 mmol). The mixture was stirred briefly, TEA (0.133 mL, 0.956 mmol) was added and the mixture heated at 100°C for 18 h. Water (20 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3x20mL). The combined organic extracts were washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% MeOH in ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo and the residue was crystallised from ethyl acetate\iso-hexane to give the title compound as a white solid;

LC MS Rt 1.07 min; $[M+H]^+$ 492.3, Method 2minLowpHv01

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (1H, d), 7.71 (1H, d)7.47-7.42 (2H, m), 7.17 (1H, d), 6.05 (2H, s), 4.45 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.03 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.16 (2H, m).

Example 57:

(E)-1-(4-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



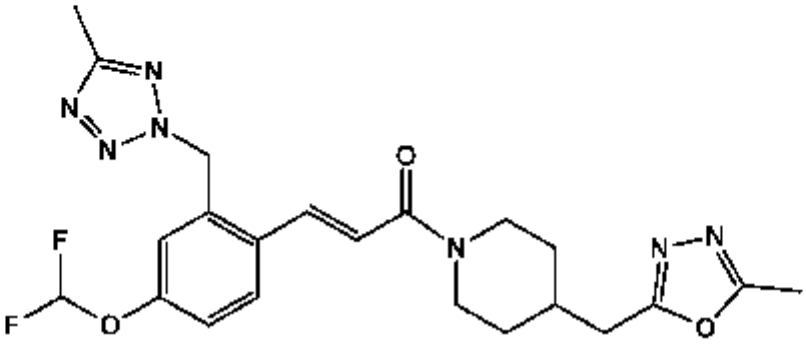
T3P® 50% solution in ethyl acetate (0.765 mL, 1.299 mmol) was added to a solution of (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (338 mg, 1.082 mmol), 2-methyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BG)(181 mg, 1.082 mmol) and TEA (0.604 mL, 4.33 mmol) in DCM (5 mL) and the resulting mixture stirred for 1 h. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate solution (25 mL). The organic portion was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The organic portions were combined washed with water (25 mL), brine (25 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by chromatography on silica eluting with a gradient of iso-hexane/ 10% MeOH in ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo. The resulting gum was dissolved in hot TBME and seeded. The precipitate was aged for 2 h, collected by filtration, washed with TBME and dried in a vacuum oven to give the title compound as a white solid;

LC MS: Rt 1.13 min; $[M+H]^+$ 462.3, Method 2minLowpHv01

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.29 (1H, d), 6.12 (2H, s), 4.35 (1H, m), 4.18 (1H, m), 3.28 (2H, m), 2.99 (1H, t), 2.48 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.64 (2H, m).

Example 58:

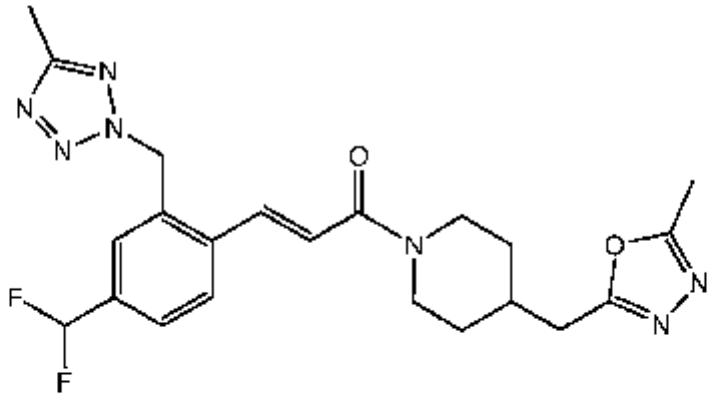
(E)-3-(4-(Difluoromethoxy)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(4-(difluoromethoxy)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AI) and 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BD);
LC MS:Rt 1.13 min; $[M+H]^+$ 474.3. Method 2minLowpHv03

Example 59:

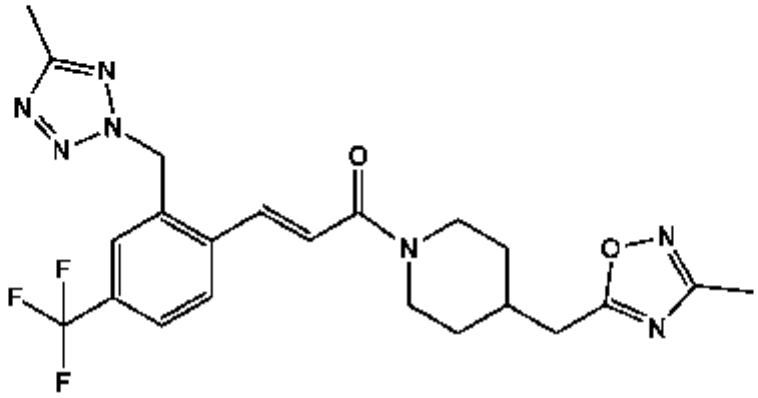
(E)-3-(4-(Difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AH) and 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BD);
LC MS:Rt 1.08 min; $[M+H]^+$ 458.3. Method 2minLowpHv03

Example 60:

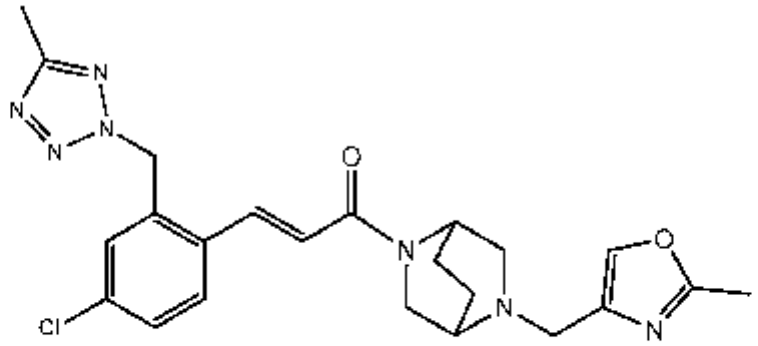
(E)-1-(4-((3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (150 mg, 0.480 mmol) and 3-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazole (Intermediate BH); LC MS:Rt 1.27 min; $[M+H]^+$ 476.2. Method 2minLowpHv03

Example 61:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(5-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: 2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octane

A suspension of 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane-3,6-dione (100 mg, 0.714 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise to 1M LiAlH4 in THF (3.57 mL, 3.57 mmol) at reflux. The resulting mixture was stirred at reflux overnight. The reaction was cooled to 0°C in an ice bath. Water (0.2 mL) was added followed by 1M NaOH solution (1.2 mL) and the mixture stirred for 10 min. Sodium sulphate was added and the mixture stirred for 10 min. The reaction mixture was filtered through Celite® (filter material) and the filter pad washed with THF (3x50 mL). The filtrate and washings were combined and concentrated in vacuo to give the title compound as a yellow gum which was used directly without further purification.

Step 2: (E)-1-(2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one.

The title compound were prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane (step 1);

LC MS: Rt 0.68 min $[M+H]^+$ 373.6, 375.6 Method 2minLowpHv01.

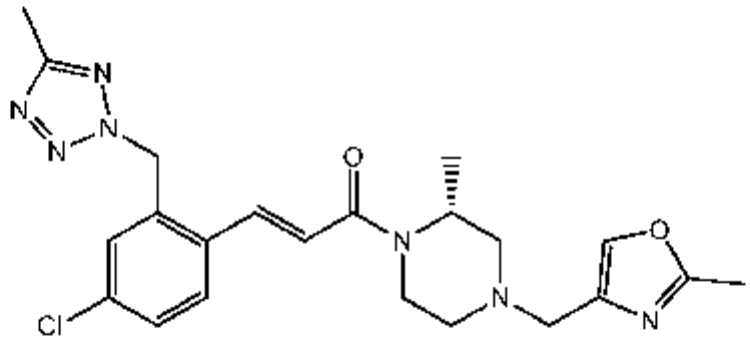
Step 3: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(5-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared by a similar method to Example 53 step 3 from (E)-1-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one (Step 2) and 2-methyloxazole-4-carbaldehyde;

LC MS: Rt 0.74 min;$[M+H]^+$ 468.6, 470.6, Method 2minLowpHv01

Example 62:

(R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

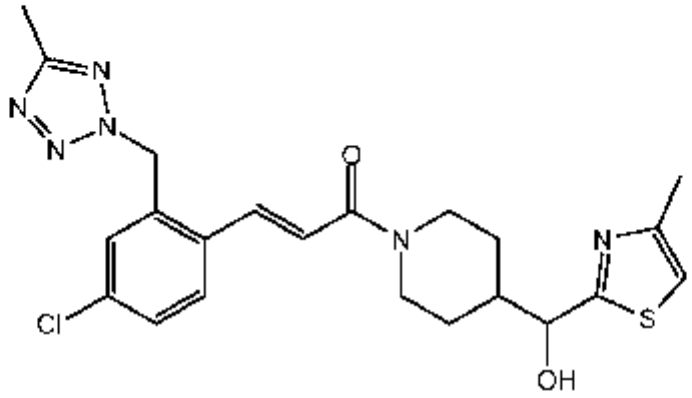


The title compound was prepared by a similar method to Example 53 (steps 1-3) from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and (R)-tert-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate;

LC MS: Rt 0.79 min$[M+H]^+$ 456.5, 458.4, Method 2minLowpHv03

Example 63:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(hydroxy(4-methylthiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and piperidin-4-ylmethanol ;

LC MS Rt 0.96 min $[M+H]^+$ 376.6, 378.6, Method 2minLowpHv01

Step 2: (E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carbaldehyde

A solution of pyridine sulfur trioxide (1.46 g, 9.15 mmol) in DMSO (2 mL) was added to a solution of (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (step 1) (860 mg, 2.29 mmol) and DIPEA (1.60 mL, 9.15 mmol) in DCM (20 mL) and stirred at 0°C for 1 hour. The reaction mixture was partitioned between DCM and 1M HCl. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% methanol in ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a white foam;

LC MS Rt 1.01 min $[M+H]^+$ 374.5, 376.5, Method 2minLowpHv01

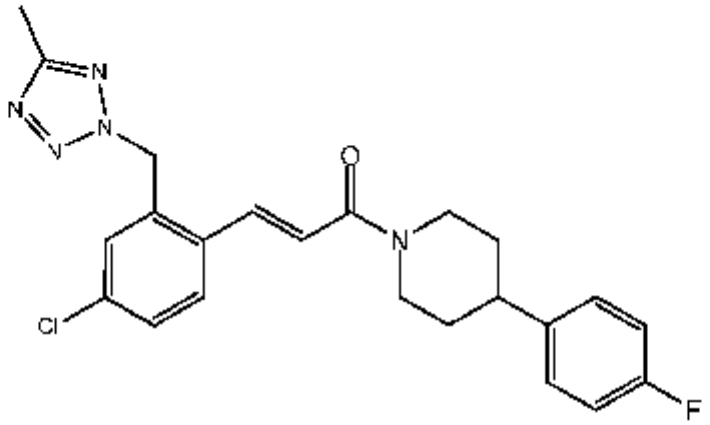
Step 3: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(hydroxy(4-methylthiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

Butyl lithium 2.5M solution in hexanes (0.120 mL, 0.300 mmol) was added dropwise to a solution of 2-bromo-4-methylthiazole (44.5 mg, 0.250 mmol) in THF (2 mL) at <-70°C and the resulting mixture stirred for 30 min. Lathanum chloride lithium chloride solution (0.6M in THF, 0.417 mL, 0.250 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 30 min. A solution of : (E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carbaldehyde (step 2) (93 mg, 0.25 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -70°C for 30 min then allowed to

warm to RT. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride solution (5 mL) and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The combined organic solutions were washed with brine (20 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate. The product fractions were combined and concentrated in vacuo to give the title compound as a white solid:
LC MS Rt 1.07 min $[M+H]^+$ 473.6, 475.6, Method 2minLowpHv01

Example 64:

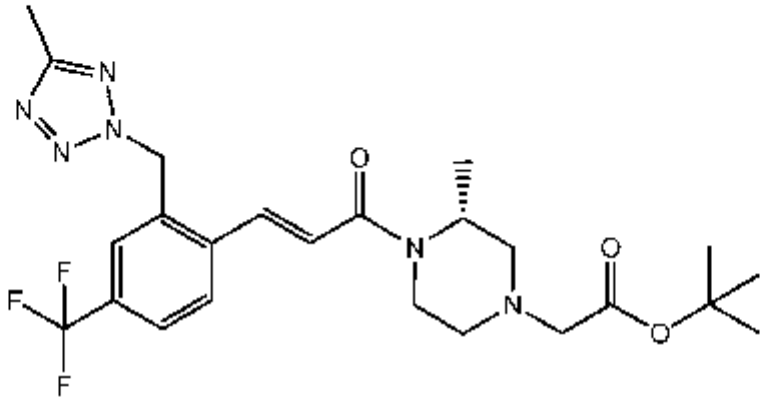
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and 4-(4-fluorophenyl)piperidine (commercially available);
LC MS: Rt 1.32 min $[M+H]^+$ 440.2, 442.2 Method 2minLowpHv01

Example 65:

(R,E)-tert-Butyl 2-(3-methyl-4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazin-1-yl)acetate



Step 1: (R,E)-tert-Butyl 3-methyl-4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazine-1-carboxylate

The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (2g, 6.41 mmol) and (R)-tert-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate;

LC MS:Rt 1.39min; $[M-100+H]^+$ 395.3, Method 2minLowpHv03

Step 2: (R,E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

TFA (10 mL) was added to a solution of (R,E)-tert-Butyl 2-(3-methyl-4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazin-1-yl)acetate (step 1) (2.7 g, 5.46 mmol) in DCM (10 mL) and the resulting mixture stirred for 1 h. Toluene (100 mL) was added and the reaction concentrated in vacuo. The resulting gum was stirred in diethyl ether (250 mL). water (1mL) was added and the resulting solid was collected by filtration, washed with ether and dried under vacuum to give the title compound as a trifluoroacetate salt;

LC MS Rt 0.74 min; $[M+H]^+$ 395.0, 397.5, Method 2minLowpHv03

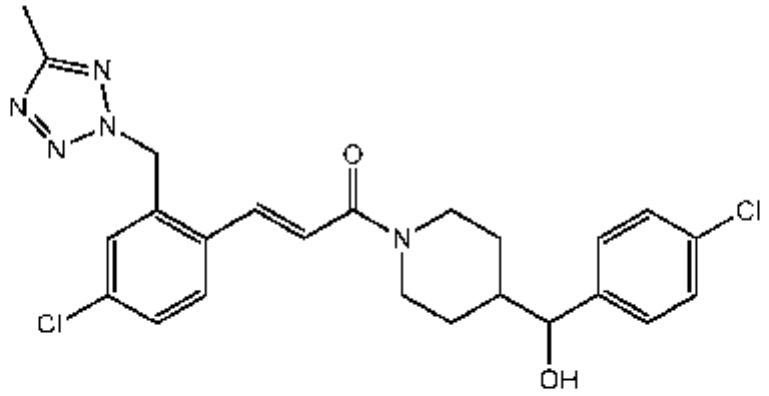
Step 3: (R,E)-tert-Butyl 2-(3-methyl-4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazin-1-yl)acetate

tert-Butyl bromoacetate (0.512 mL, 3.46 mmol) was added dropwise to a mixture of (R,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one trifluroacetate salt (step 2) (1.6 g, 3.15 mmol) and potassium carbonate (0.957 g, 6.92 mmol) in DMF (12 mL) and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was poured into water (120 mL) and extracted with ethyl acetate (3x50 mL). The combined organic extracts were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% MeOH in ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a yellow foam:

LC MS Rt 1.09 min; $[M+H]^+$; 509.6, Method 2minLowpHv03

Example 66

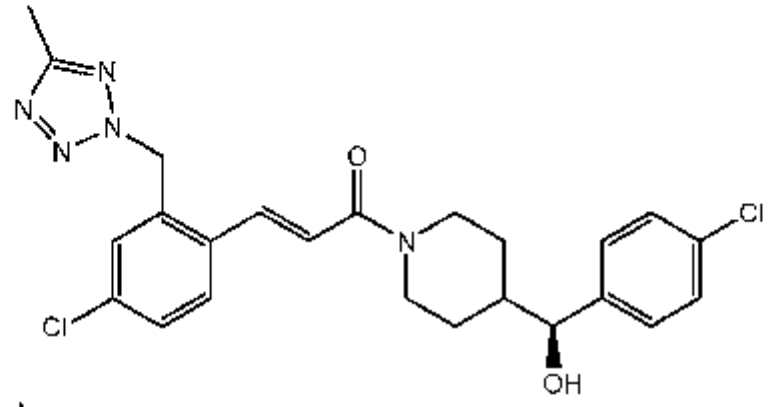
***rac*-(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one**



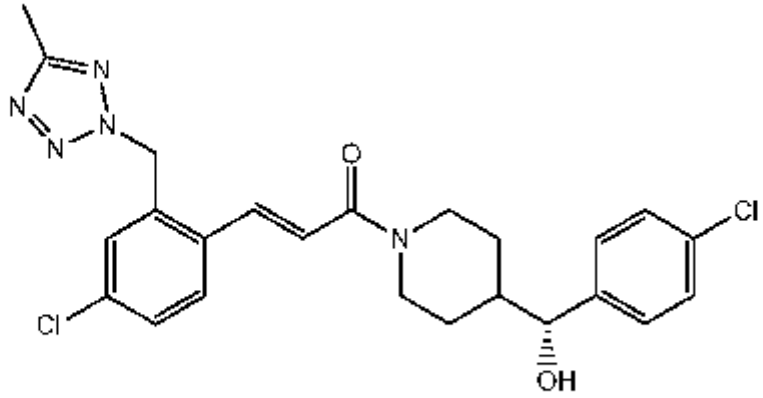
The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and (4-chlorophenyl)(piperidin-4-yl)methanol (commercially available);

LC MS:Rt 1.25 min; $[M+H]^+$; 486.2, 488.2, 490.2, Method 2minLowpHv01

Example 66a: ((*R* or *S*), E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one and Example 66b: ((*R* or *S*), E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



(*S*)-stereoisomer



(*R*)-stereoisomer

Racemic (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 66) was separated by SFC chiral chromatography (Method: CHIRALPAK AD-H 250 x 10 mm 5um, 40% methanol in CO_2);

Example 66a: ((*R* or *S*), E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

First eluted peak:

SFC Rt = 4.96 mins; (LUX A2, 250 x 10 mm, 5 um, 35°C, 10mL/min 50% methanol in CO_2)

LCMS Rt = 1.25 mins; $[M+H]^+$ 486.2, 488.2, 490.2; Method 2minLowpHv03

Example 66b: ((*R* or *S*), E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

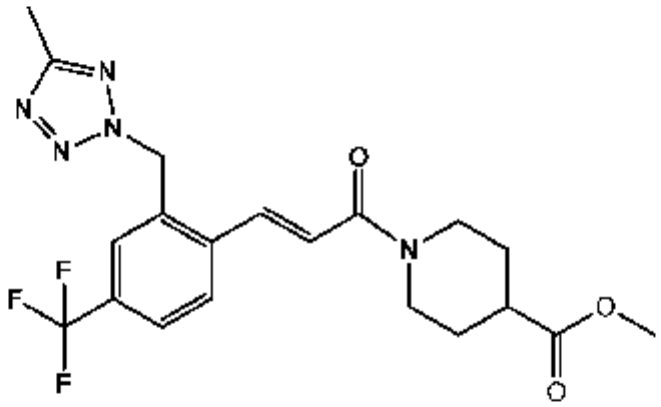
Second eluted peak:

SFC Rt = 7.74 mins; (LUX A2, 250 x 10 mm, 5 um, 35°C, 10mL/min, 50% methanol in CO_2)

LCMS Rt = 1.24 mins; $[M+H]^+$ 486.3, 488.3, 490.3; Method 2minLowpHv03

Example 67:

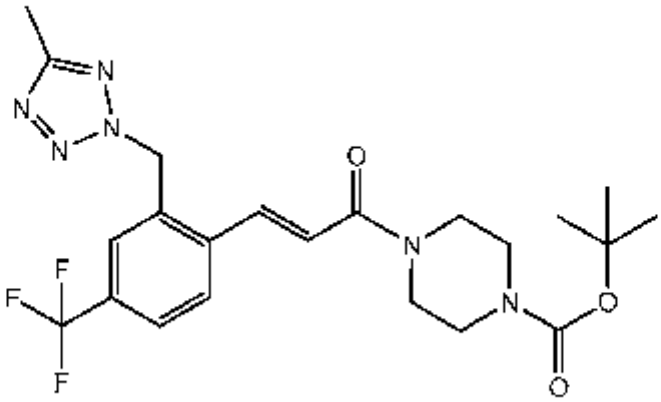
(E)-Methyl 1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl)piperidine-4-carboxylate



The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and methyl piperidine-4-carboxylate;
LCMS: Rt 1.27 min; $[M+H]^+$ 438.3 Method 2minLowpHv03

Example 68:

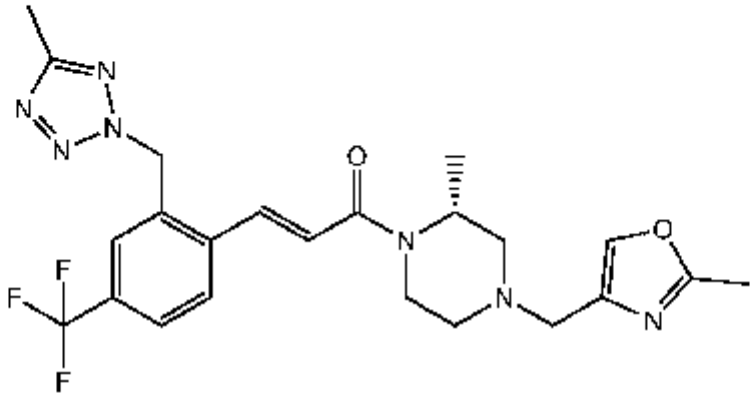
(E)-tert-Butyl-4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl) phenyl)acryloyl)piperazine-1-carboxylate



The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and tert-butyl piperazine-1-carboxylate;
LCMS: Rt 1.38 min; $[M-100+H]^+$; 381.3 Method 2minLowpHv03

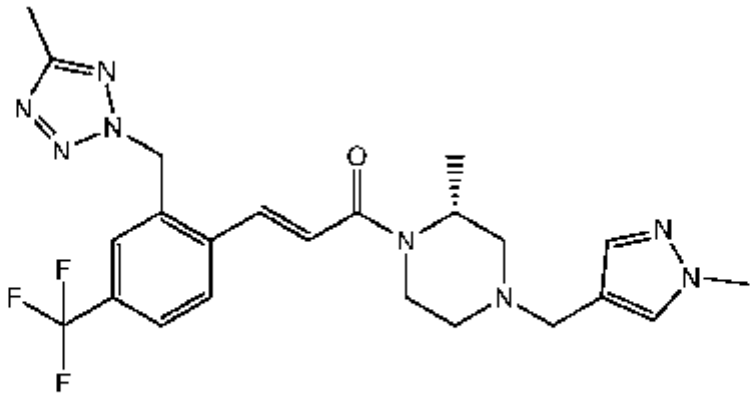
Example 69:

(R,E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



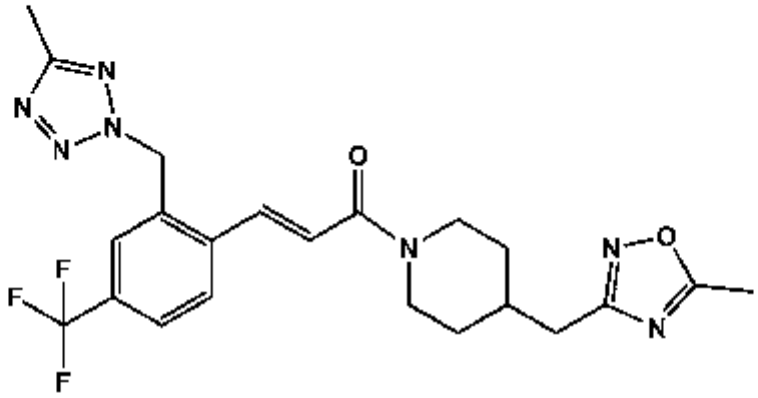
The title compound was prepared by a similar method to Example 53 by replacing tert-butyl piperazine-1-carboxylate (step 1) with (R)-tert-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate and by replacing 1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (step 3) with 2-methyloxazole-4-carbaldehyde. The compound was isolated as a hydrochloride salt;
LCMS: Rt 0.82 min; $[M+H]^+$ 490.5, Method 2minLowpHv03

Example 70:
(R,E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 53 by replacing tert-butyl piperazine-1-carboxylate (step 1) with (R)-tert-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate. The compound was isolated as a hydrochloride salt;
LC MS Rt 0.76 min; $[M+H]^+$ 489.3. Method 2minLowpHv03

Example 71:
(E)-1-(4-((5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

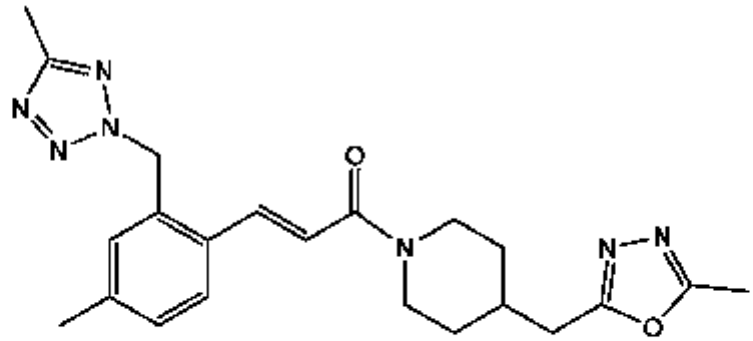


The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 5-methyl-3-(piperidin-4-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazole hydrochloride;

LC MS: Rt 1.26 min; $[M+H]^+$ 476.4, Method 2minLowpHv03

Example 72:

(E)-1-(4-((5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(4-methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one

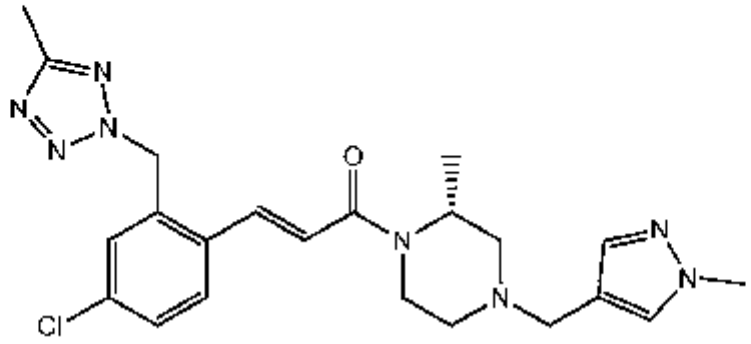


The title compound was prepared by a similar method to Example 52 from (E)-3-(4-methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AJ) and 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BD);

LC MS: Rt 1.13 min; $[M+H]^+$ 422.3, Method 2minLowpHv03

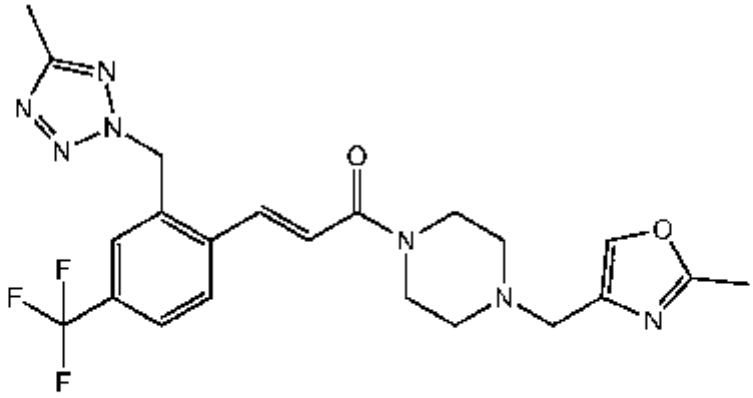
Example 73:

(R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



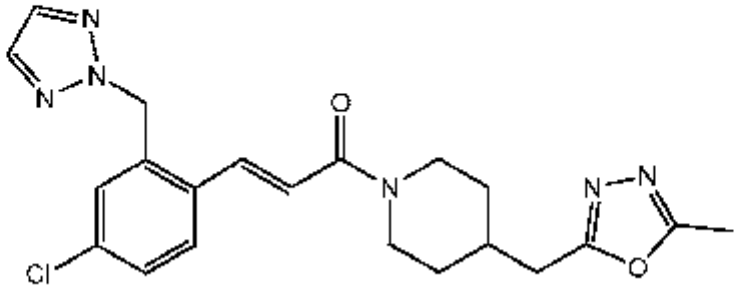
The title compound was prepared by a similar method to Example 53 (steps 1-3) from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and (R)-tert-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate and by using the appropriate carbaldehyde in step 3. The compound was isolated as a hydrochloride salt;
LC MS:Rt 0.71 min; $[M+H]^+$ 455.3, 457.3, Method 2minLowpHv03

Example 74:
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 53 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and tert-butyl piperazine-1-carboxylate and by using the appropriate carbaldehyde in step 3. The compound was isolated as a hydrochloride salt;
LC MS:Rt 0.84 min; MS m/z 476.5 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

Example 75:
(E)-3-(2-((2H-1,2,3-Triazol-2-yl)methyl)-4-chlorophenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: 2-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-2H-1,2,3-triazole,

2H-1,2,3-Triazole (0.486 g, 7.03 mmol) was added to a suspension of potassium carbonate (1.166 g, 8.44 mmol) and 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-chlorobenzene (2 g, 7.03 mmol) in DMF (15 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 60 h. The reaction was poured into water (150 mL) and extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The combined organics were washed with water (100 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 75% ethyl acetate in iso-hexane. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a white solid;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (2H, s), 7.55 (1H, d), 7.19, (1H, dd), 6.87 (1H, m), 5.74 (2H, s).

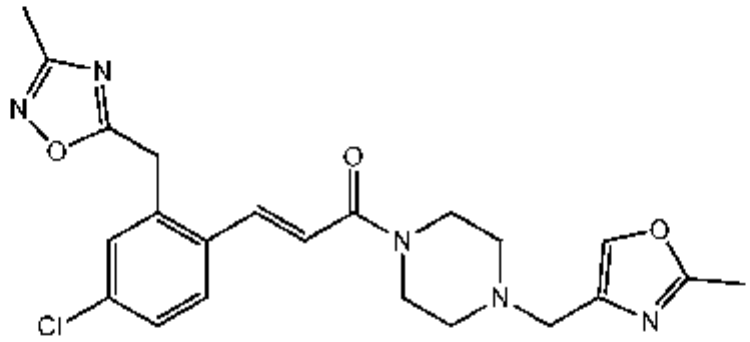
Step 2: (E)-3-(2-((2H-1,2,3-Triazol-2-yl)methyl)-4-chlorophenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

A solution of 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate G) (75 mg, 0.319 mmol) in degassed DMF (2 mL) was added to a mixture of 2-(2-bromo-5-chlorobenzyl)-2H-1,2,3-triazole (step 1)(104 mg, 0.383 mmol), palladium acetate (7.16 mg, 0.032 mmol) and tri(o-tolyl)phosphine (9.70 mg, 0.032 mmol). The mixture was stirred briefly and TEA (0.133 mL, 0.956 mmol) was added and the mixture heated at 100°C for 18 h. Water (20 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3x20 mL). The combined organics were washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo to a gum. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% MeOH in ethyl acetate. The product fractions were combined and concentrated in vacuo and the residue was crystallised from ether to give the title compound as a white solid;

LC MS Rt 1.02 min; $[M+H]^+$ 427.2, 429.2, Method 2minLowpHv01

Example 76:

(E)-3-(4-Chloro-2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: 5-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazole

TEA (0.833 mL. 6.01 mmol) was added to a solution of 2-bromo-5-chlorophenylacetic acid (500 mg, 2.004 mmol) and acetamide oxime (163 mg, 2.205 mmol) in a mixture of ethyl acetate (4 mL,) and DMF (1 mL). T3P® (50% in EtOAc) (2.952 mL, 5.01 mmol) was then added dropwise over 10 mins and the resulting mixture stirred at room temperature for 60 h then at reflux for 72 h. The mixture was partitioned between ethyl acetate (10 mL) and water (10 mL). The layers were separated and the organic solution washed with saturated sodium bicarbonate solution (10 mL). water (10 mL), brine (10 mL), dried over magensium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 20% ethyl acetate in iso-hexane. The product fractions were combined and concentrated in vacuo to give the title compound as a yellow oil;

LCMS - Method: Rt 1.22 min $[M+H]^+$ 289.4 Method 2minLowpHv01

Step 2: (E)-3-(4-Chloro-2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared by a similar method to Example 56 from 1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (Intermediate IA) and 5-(2-bromo-5-chlorobenzyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazole (step 1);

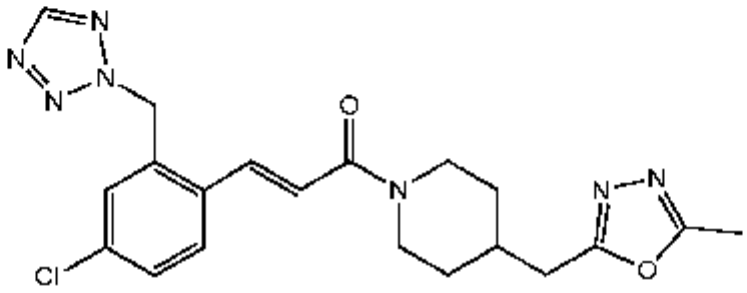
LC MS: Rt 0.73 min; $[M+H]^+$ 442.4, 444.4, Method 2minLowpHv01

Examples 77-80

These examples were prepared by a similar method to Example 75 from the appropriate commercially available starting compounds in step 1. The resulting product is coupled with Intermediate G in step 2;

Example 77

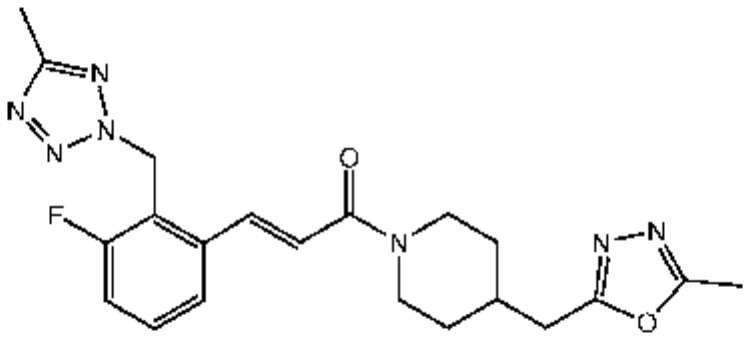
(E)-3-(2-((2H-Tetrazol-2-yl)methyl)-4-chlorophenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC MS:Rt 0.99 min; $[M+H]^+$ 428.2, 430.2, Method 2minLowpHv01

Example 78:

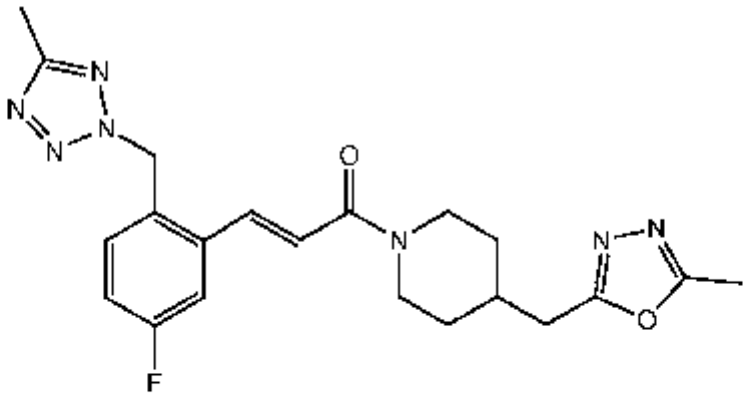
(E)-3-(3-Fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC MS: Rt 0.94 min; $[M+H]^+$ 426.3, Method 2minLowpHv01

Example 79:

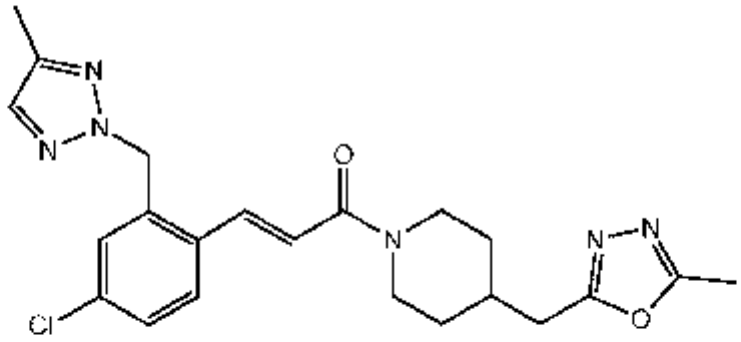
(E)-3-(5-Fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC MS:Rt 0.96 min; [M+H]$^+$ 426.3, Method 2minLowpHv01

Example 80:

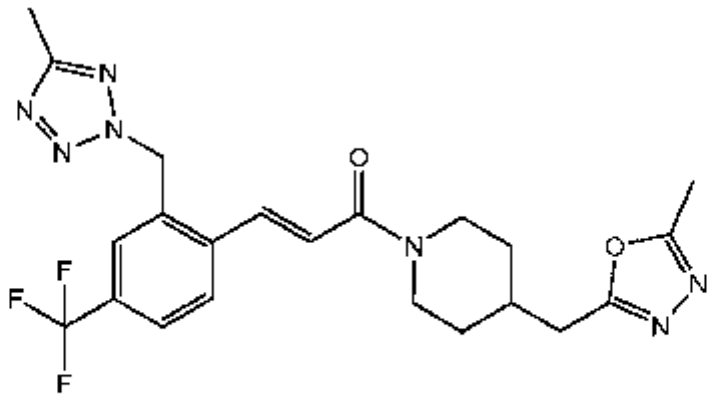
(E)-3-(4-Chloro-2-((4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC MS: Rt 1.07 min; [M+H]$^+$ 441.2, 443.2, Method 2minLowpHv01

Example 81:

(E)-1-(4-((5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

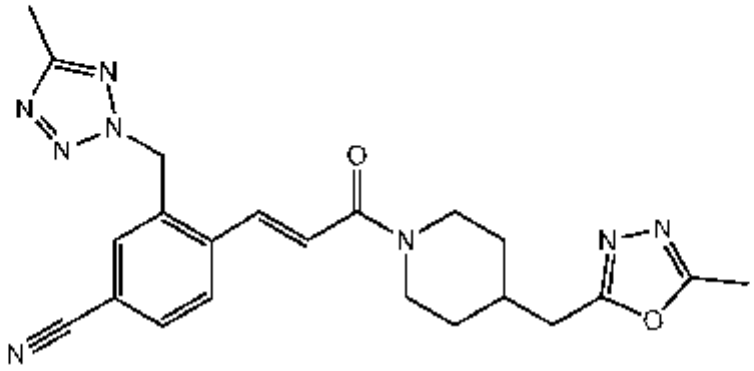


T3P® 50% in ethyl acetate (1.132 mL, 1.922 mmol) was added to a solution of (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (0.5 g, 1.601 mmol), 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BD)and TEA (0.893 mL, 6.41 mmol) in DCM (10 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate solution (50 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x50 mL). The organic solutions were combined washed with, brine (50 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% MeOH in ethyl acetate.

The product fractions were combined and evaporated in vacuo the residue was crystallised from hot MTBE, the precipitate was aged for 3 h, collected by filtration, washed with a small amount of MTBE and dried to give the title compound as a white solid;
LC MS Rt 1.21 min; $[M+H]^+$ 476.4, Method 2minLowpHv03
^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 8.06 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.09 (2H, s), 4.43 (1H, m), 4.17 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.79 (2H, d), 2.67 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.02 (1H, m), 1.72 (2H,m), 1.15 (2H, m).

Example 82:

(E)-4-(3-(4-((5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-3-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzonitrile



Step 1: 4-Bromo-3-(bromomethyl)benzonitrile
NBS (1.482 g, 8.32 mmol), AIBN (0.057 g, 0.347 mmol) and 4-bromo-3-methylbenzonitrile (1.36 g, 6.94 mmol) were combined in t-butyl acetate (20 mL) and heated at 90°C for 1 h . The reaction was filtered and the filtrate concentrated in vacuo to give the title compound as as a yellow solid;
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77)1H, s), 7.74 (1H, d), 7.46 (1H, s), 4.60 (2H, s).
Step 2: 4-Bromo-3-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzonitrile,
5-Methyl-2H-tetrazole (0.872 g, 10.37 mmol) was added to a mixture of 4-bromo-3-(bromomethyl)benzonitrile (step 1) (1.9 g, 6.91 mmol) and potassium carbonate (1.910 g, 13.82). The reaction was poured into water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The combined organics were washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate The product fractions were combined and concentrated in vacuo to give the title compound as a clear oil;
LC MS Rt 0.96 min; $[M+H]^+$ 278.1, 280.1 Method 2minLowpHv01

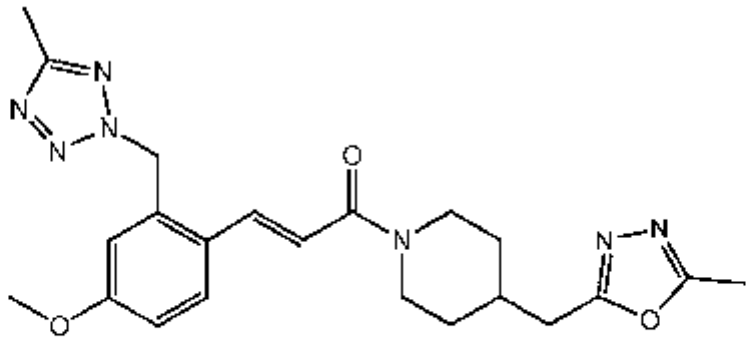
Step 3: (E)-4-(3-(4-((5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-3-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzonitrile

Palladium acetate (6.68 mg, 0.030 mmol) was added to a solution of 4-bromo-3-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzonitrile (step 2) (99 mg, 0.357 mmol), 2-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate G) (70 mg, 0.298 mmol), tri(o-tolyl)phosphine (9.70 mg, 0.032 mmol), in TEA (0.124 mL, 0.893 mmol), DMF (2 mL) and the resulting mixture stirred at 100°C for 18 h. The reaction was partitioned between water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL). The mixture was filtered and the phases separated. The aqueous was extracted with ethyl acetate (2x20mL). The organic solutions were combined, washed with brine (20 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 10% MeOH in ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a white foam;

LC MS Rt 0.89 min; $[M+H]^+$ 433.5, Method 2minLowpHv01

Example 83:

(E)-3-(4-Methoxy-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

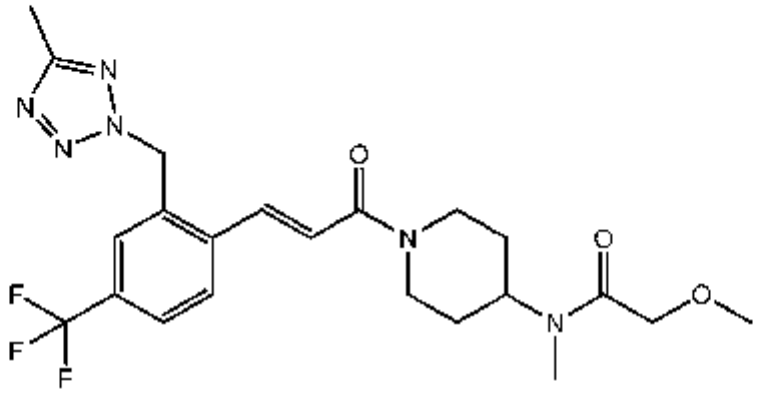


The title compound was prepared by a similar method to Example 75 from the appropriate commercially available starting compounds in step 1. The resulting product is coupled with Intermediate G in step 2;

LC MS: Rt 0.94 min; $[M+H]^+$ 438.4, Method 2minLowpHv01

Example 84:

(E)-2-Methoxy-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetamide



Step 1: (E)-tert-Butyl methyl(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)carbamate

To (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB)(1 g, 3.20 mmol) and tert-butyl methyl(piperidin-4-yl)carbamate (0.686 g, 3.20 mmol) in DCM (10 mL) was added triethylamine (2.232 mL, 16.01 mmol) followed by T3P® (50% in DMF) (2.244 mL, 3.84 mmol) dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS: Rt = 1.42 mins; $[M+H]^+$ 509.3, Method 2minLowpHv03

Step 2: (E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-(methylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

To (E)-tert-butyl methyl(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)carbamate (1.6 g, 3.15 mmol) in DCM (12 mL) was added TFA (2.91 mL, 37.8 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The organic solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure. To the product was added excess diethyl ether followed by HCl (2M in diethyl ether. 6.3 mmol) and solvent removed under reduced pressure to afford the title compound as a hydrochloride salt;
LC-MS: Rt = 0.80 mins; $[M+H]^+$ 408.9, Method 2minLowpHv03

Step 3: (E)-2-Methoxy-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetamide

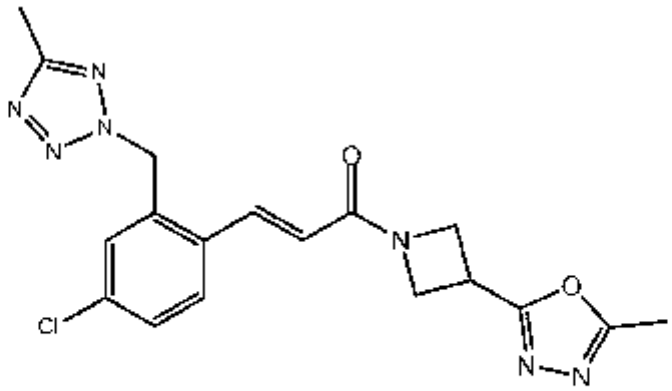
To 2-methoxyacetic acid (commercially available) in DCM (2 mL) was added (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-(methylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 84, step 2)(100 mg, 0.245 mmol) and triethylamine (0.171 mL, 1.224 mmol). T3P® (50% in DMF) (0.171 mL, 0.294 mmol) was added and the reaction was left to stir at room temperature for 2 h. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.13 mins; $[M+H]^+$ 481.3, Method 2minLowpHv03

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.83 – 7.70 (2H, mult), 7.28 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.62-3.76 (5H, mult), 3.29 (3H, s), 3.12 (1H, t), 2.77-2.64 (4H, mult), 2.42 (3H, s), 1.72-1.52 (4H, mult).

Example 85:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one

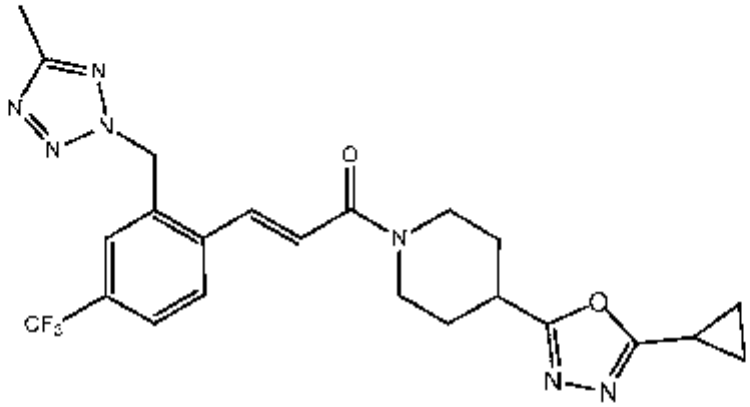


The title compound was prepared by a similar method to Example 84, step 1 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and 2-(azetidin-3-yl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BI);

LC-MS: Rt = 1.03 mins; $[M+H]^+$ 400.3, Method 2minLowpHv03.

Example 86:

(E)-1-(4-(5-Cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



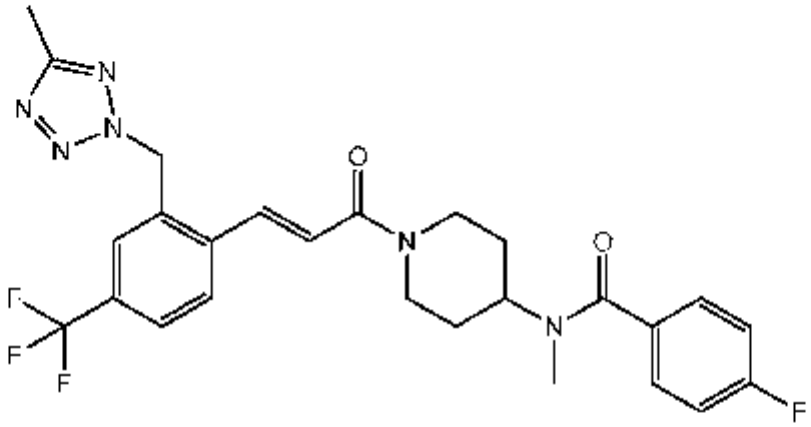
To (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (191 mg, 0.611 mmol) and 2-cyclopropyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate IB)(118 mg, 0.611 mmol) in DCM (3 mL) was added triethylamine (0.426 mL, 3.05 mmol) followed by T3P® (50% in DMF) (0.428 mL, 0.733 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 3.82 mins; $[M+H]^+$ 488.5, Method 8minLowpHv01

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.81 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.28 (1H, d), 6.12 (2H, s), 4.38-4.12 (2H, mult), 3.31-3.19 (2H, mult), 2.97 (1H, t), 2.41 (3H, s), 2.20 (1H, mult), 2.07-2.00 (2H, mult), 1.71-1.51 (2H, mult), 1.15-1.06 (2H, mult), 1.02-0.94 (2H, mult).

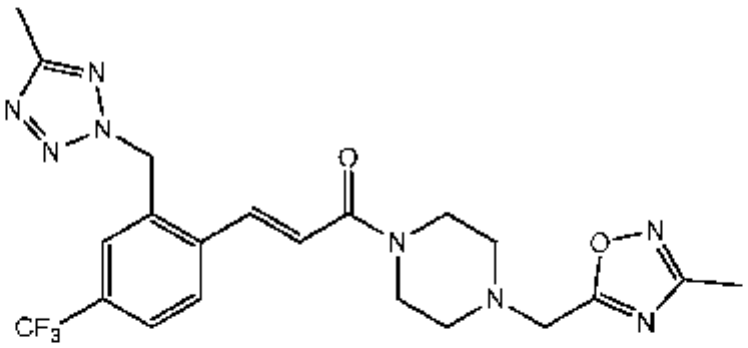
Example 87:

(R)-4-Fluoro-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)benzamide



To 4-fluorobenzoic acid (commercially available) in DCM was added (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-(methylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 84, step 2) (100 mg, 0.245 mmol) followed by triethylamine (0.171 mL, 1.224 mmol). T3P® (50% in DMF) (0.171 mL, 0.294 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and water and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS: Rt = 1.30 mins; $[M+H]^+$ 531.3, Method 2minLowpHv03
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (1H, d), 7.86 (1H, s). 7.84-7.71 (2H, mult), 7.48 (2H, mult), 7.28 (3H, mult), 6.11 (2H, s), 4.71-4.12 (2H, mult), 3.17 (1H, broad), 2.92-2.64 (5H, broad mult), 2.41 (3H, s), 1.72 (4H, broad).

Example 88:
(E)-1-(4-((3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-tert-Butyl 4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl)piperazine-1-carboxylate

T3P® 50% in EtOAc (2.94 mL, 5.00 mmol) was added to a solution of (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB)(1.3 g, 4.16 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (0.775 g, 4.16 mmol) and triethylamine (2.321 mL, 16.65 mmol) in DCM (10 mL) and the resulting mixture stirred for 5 h at room temperature. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate (100mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x100mL). The organic solutions were combined and washed with water (50mL), brine (50mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

Step 2: (E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

TFA (20 mL) was added to a solution of (E)-tert-butyl 4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazine-1-carboxylate (1.82 g, 3.79 mmol) in DCM (20 mL) and the resulting mixture stirred for 2 h. Toluene (50 mL) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with ether to afford the title compound as a TFA salt;

LC-MS: Rt 0.73 min; $[M+H]^+$ 381.8, Method 2minLowpHv03

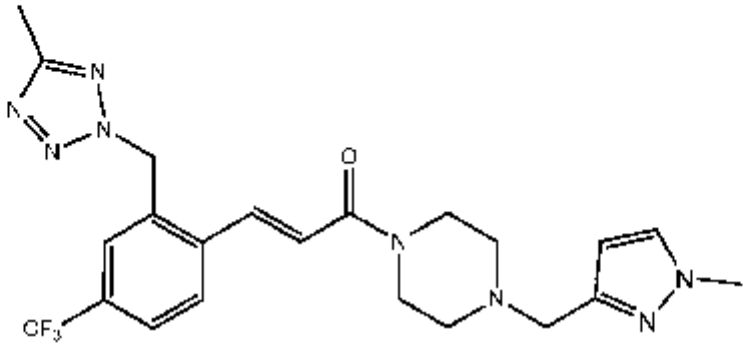
Step : (E)-1-(4-((3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

To (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (350 mg, 0.708 mmol) and 5-(chloromethyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazole (commercially available) (103 mg, 0.779 mmol) in DCM (5 mL) was added triethylamine (0.395 mL, 2.83 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. Additional 5-(chloromethyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazole (103 mg, 0.779 mmol) was added and stirring continued for 18 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with DCM and washed with water. The organic portion was dried over a phase separating column and solvent concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 3.51 mins; $[M+H]^+$ 477.4, Method 8minLowpHv01.

Example 89:

(E)-1-(4-((1-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



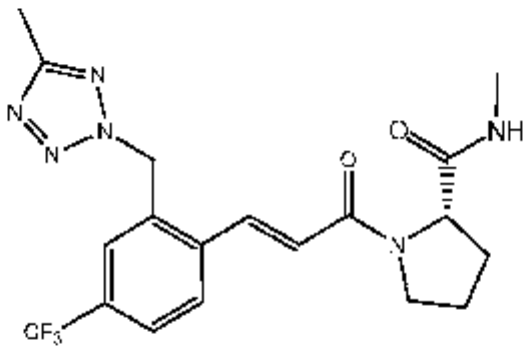
To (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 88, step 2) (110 mg, 0.289 mmol) in methanol (2.621 mL) was added acetic acid (0.262 mL) and 1-methyl-1H-pyrazole-3-carbaldehyde (commercially available) (47.8 mg, 0.434 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. 2-Picoline borane (49.0 mg, 0.463 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 2.16mins; $[M+H]^+$ 475.4, Method 8minLowpHv01.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.6 (1H, s), 7.24 (1H, s), 6.15-6.07 (3H, mult), 3.79 (3H, s), 3.67-3.50 (4H, mult), 3.48-3.28 (4H, mult), 2.44-2.32 (7H, mult).

Example 90:

(S,E)-N-Methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidine-2-carboxamide

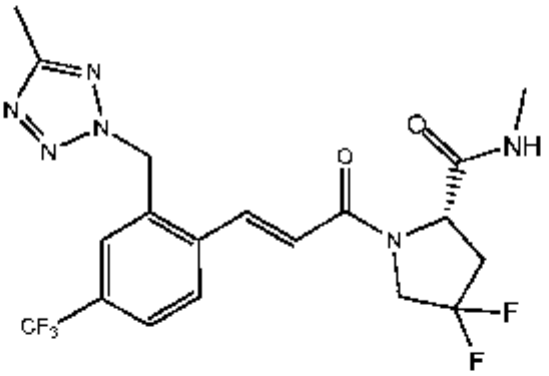


The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and (S)-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide (commercially available);

LC-MS: Rt = 1.12 mins; $[M+H]^+$ 423.3, Method 2minLowpHv03

Example 91:

(S,E)-4,4-Difluoro-N-methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidine-2-carboxamide



Step 1: (S)-tert-Butyl 4,4-difluoro-2-(methylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate

To (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4,4-difluoropyrrolidine-2-carboxylic acid (commercially available)(442 mg, 1.759 mmol) and methylamine hydrochloride (commercially available) (1188 mg, 17.59 mmol) in DCM (3 mL) was added triethylamine (1.226 mL, 8.80 mmol) followed by T3P® (50% in DMF) (2.054 mL, 3.52 mmol) dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 3 h. EtOAc and water was added to the reaction mixture and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over a phase separating cartridge. Solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound which was taken to the next step without further purification.

Step 2: (S)-4,4-Difluoro-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide

To (S)-tert-butyl 4,4-difluoro-2-(methylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (446 mg, 1.688 mmol) in DCM (5 mL) was added TFA (1.560 mL, 20.25 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure. The crude product was used in next step without further purification.

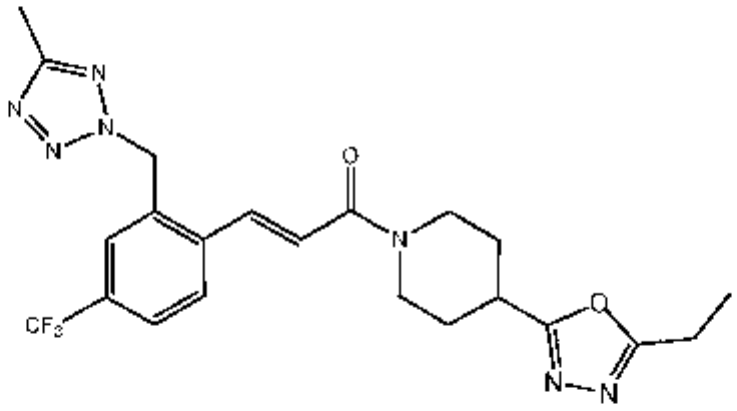
Step 3: (S,E)-4,4-Difluoro-N-methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidine-2-carboxamide

The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and (S)-4,4-difluoro-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide (step 2);

LC-MS: Rt = 1.14 mins; $[M+H]^+$ 459.3, Method 2minLowpHv03

Example 92:

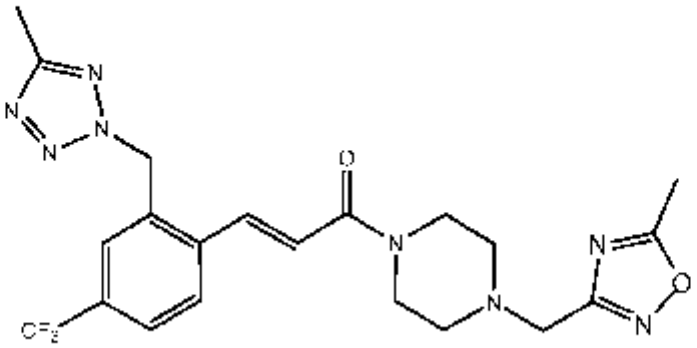
(E)-1-(4-(5-Ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 2-ethyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate IC);
LC-MS: Rt = 3.77 mins; $[M+H]^+$ 476.4, Method 8minLowpHv01.

Example 93:

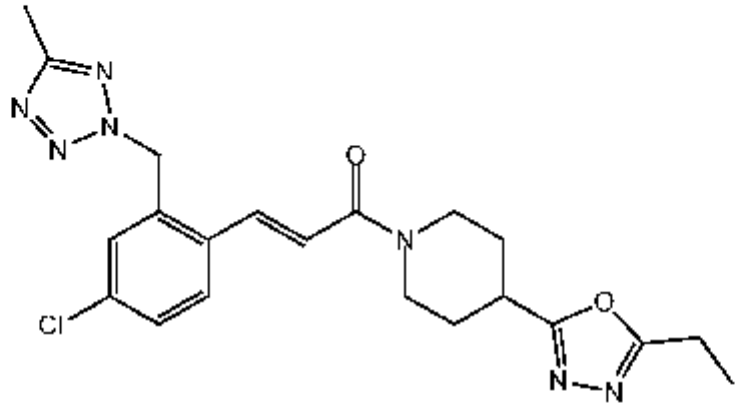
(E)-1-(4-((5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 5-methyl-3-(piperazin-1-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazole (commercially available);
LC-MS: Rt = 1.05 mins; $[M+H]^+$ 476.9, Method 2minLowpHv03.

Example 94:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-Methyl 1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) piperidine-4-carboxylate

T3P® (50% in DMF) (1.760 mL, 3.01 mmol) was added dropwise to a solution of (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (700 mg, 2.51 mmol), methyl piperidine-4-carboxylate (commercially available) (451 mg, 2.51 mmol) and triethylamine (1.400 mL, 10.05 mmol) in DCM (7 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc, washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.19 mins; $[M+H]^+$ 404.4, Method 2minLowpHv03.

Step 2: (E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylic acid

To (E)-methyl 1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate (829 mg, 2.053 mmol) in THF (8 mL) was added 2M sodium hydroxide (3.08 mL, 6.16 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure leaving aqueous residue. The residue was diluted with a minimal volume of EtOAc and the aqueous was acidifed to pH1 using 1M HCl (aq). The product was extracted using DCM and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound;

LC-MS: Rt = 1.06 mins; $[M+H]^+$ 390.4, Method 2minLowpHv03.

Step 3: (E)-tert-Butyl 2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) piperidine-4-carbonyl)hydrazinecarboxylate

T3P® (50% in DMF) (1.321 mL, 2.262 mmol) was added dropwise to a solution of (E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylic acid (735 mg, 1.885 mmol), tert-butyl hydrazinecarboxylate (commercially available) (249 mg,

1.885 mmol) and triethylamine (1.051 mL, 7.54 mmol) in DCM (10 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was poured into water followed by extraction with EtOAc. The organic extracts were washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.14 mins; $[M+H]^+$ 504.5, Method 2minLowpHv03.

Step 4: (E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carbohydrazide

To (E)-tert-butyl 2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) piperidine-4-carbonyl)hydrazinecarboxylate (685 mg, 1.359 mmol) in DCM (12 mL) was added TFA (1.257 mL, 16.31 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a TFA salt;

LC-MS: Rt = 0.89 mins; $[M+H]^+$ 405.5, Method 2minLowpHv03.

Step 5: (E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-N'-propionylpiperidine-4-carbohydrazide

T3P® (50% in DMF) (0.260 mL, 0.446 mmol) was added dropwise to a solution of (E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carbohydrazide (150 mg, 0.371 mmol), propanoic acid (0.028 mL, 0.371 mmol) and triethylamine (0.259 mL, 1.857 mmol) in DCM (4 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 h. EtOAc was added forming a white suspension. The solution was filtered under vacuum to afford the title compound;

LC-MS: Rt = 0.98 mins; $[M+H]^+$ 460.5, Method 2minLowpHv03.

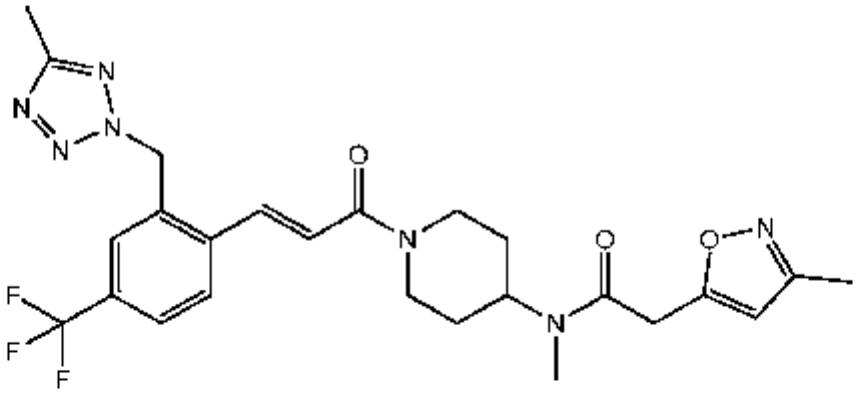
Step 6: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

To (E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-N'-propionyl piperidine-4-carbohydrazide (80 mg, 0.174 mmol) in DCM (5 mL) was added DIPEA (0.182 mL, 1.044 mmol), polymer bound triphenylphosphine (3 mmol/g loading) (124 mg, 0.261 mmol) and hexachloroethane (124 mg, 0.522 mmol) and the reaction mixture was heated to 45°C for 4 h. The reaction mixture was filtered under vacuum and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound:

LC-MS: Rt = 1.15 mins; $[M+H]^+$ 442.4, Method 2minLowpHv03.

Example 95:

(E)-N-Methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl)piperidin-4-yl)-2-(3-methylisoxazol-5-yl)acetamide

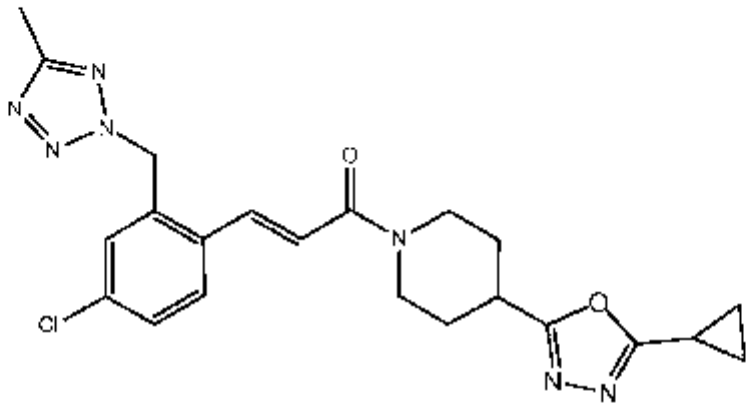


The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-(methylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 84, step 2) and 2-(3-methylisoxazol-5-yl)acetic acid (commercially available);

LC-MS: Rt = 1.20 mins; $[M+H]^+$ 532.4, Method 2minLowpHv03.

Example 96:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

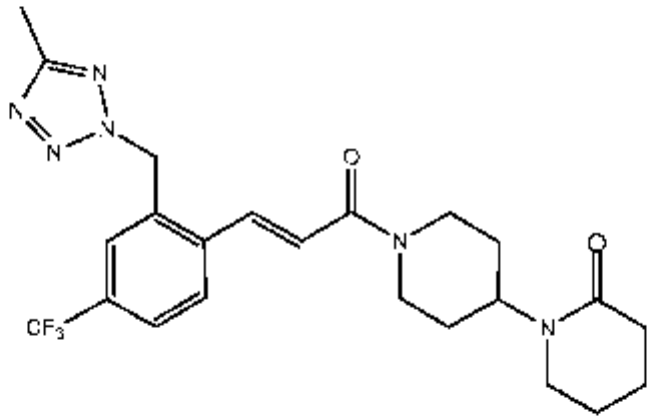


The title compound was prepared by a similar method to Example 84 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and 2-cyclopropyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate IB);

LC-MS: Rt = 3.67 mins; $[M+H]^+$ 454.4, Method 8minLowpHv01.

Example 97:

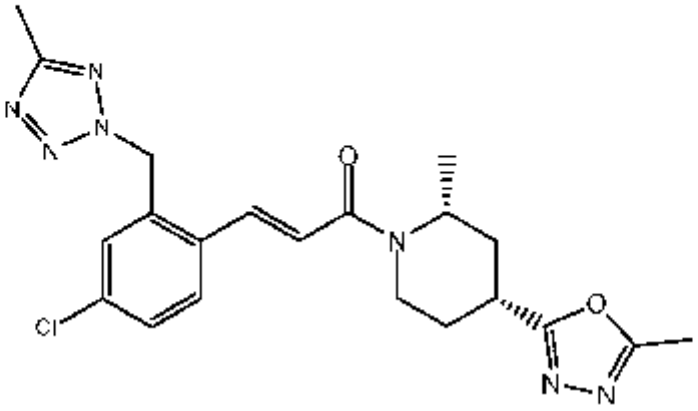
(E)-1'-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)-[1,4'-bipiperidin]-2-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid and [1,4'-bipiperidin]-2-one (commercially available);
LC-MS: Rt = 3.66 mins; $[M+H]^+$ 477.5 , Method 8minLowpHv01.

Example 98:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-((2R,4R)-2-methyl-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



A diastereomeric mixture of the title compound was prepared by a similar method to Example 84 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and 2-methyl-5-(2-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate J). Chiral separation under the following conditions afforded the title compound:
METHOD DETAILS:
Column: Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 um @ 35degC

Mobile phase: 50% Isopropanol / 50% CO2

Flow: 10 mL/min

Detection: UV @ 220 nm

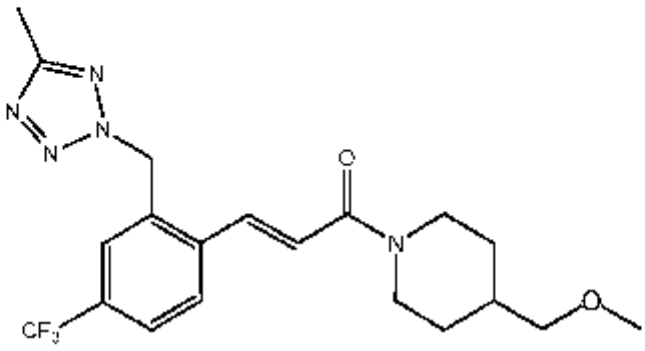
System: Berger Minigram SFC1

Second eluted peak: SFC retention time = 23.52 min

LC-MS: Rt = 3.48 mins; $[M+H]^+$ 442.3, Method 8minLowpHv01.

Example 99:

(E)-1-(4-(Methoxymethyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

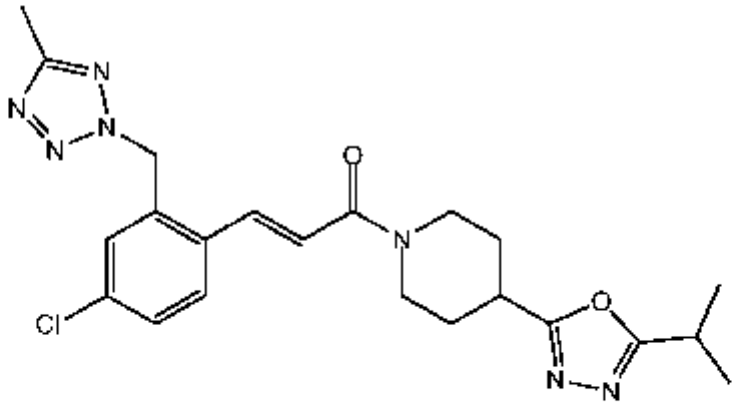


The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acidand 4-(methoxy methyl)piperidine (commercially available);

LC-MS: Rt = 4.01 mins; $[M+H]^+$ 424.3, Method 8minLowpHv01.

Example 100:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-N'-isobutyrylpiperidine-4-carbohydrazide

T3P® (50% in DMF) (0.260 mL, 0.446 mmol) was added dropwise to a solution of (E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carbohydrazide (Example 94, step 4) (150 mg, 0.371 mmol), isobutyric acid (0.034 mL, 0.371 mmol) and triethylamine (0.259 mL, 1.857 mmol) in DCM (4 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The organic solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used in the next step without further purification.

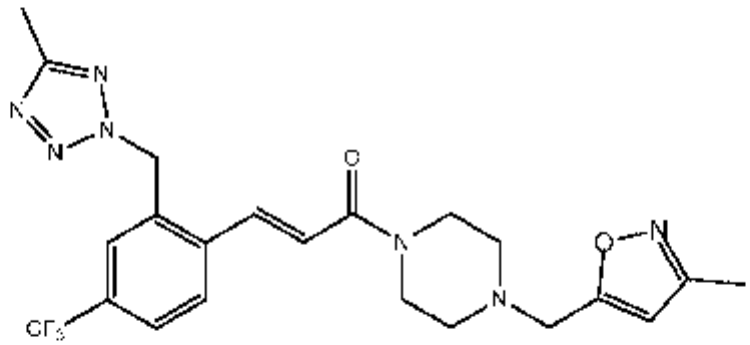
Step 2: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

To (E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-N'-isobutyryl piperidine-4-carbohydrazide (176 mg, 0.371 mmol) in THF (6 mL) was added Burgess reagent (221 mg, 0.928 mmol) and was stirred at reflux for 3 h followed by additional Burgess reagent (221 mg, 0.928 mmol) and was stirred at reflux for a further 3 h. The reaction mixture was left to cool to room temperature and filtered under vacuum. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound. The crude product was then dissolved in EtOAc and washed with water, brine and dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound;

LC-MS: Rt = 1.21 mins; $[M+H]^+$ 456.5, Method 2minLowpHv03.

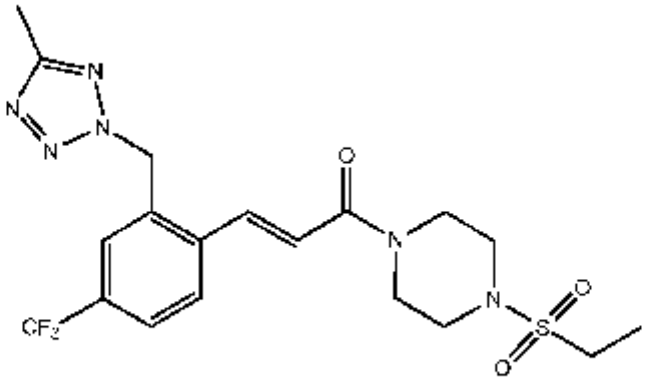
Example 101:

(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



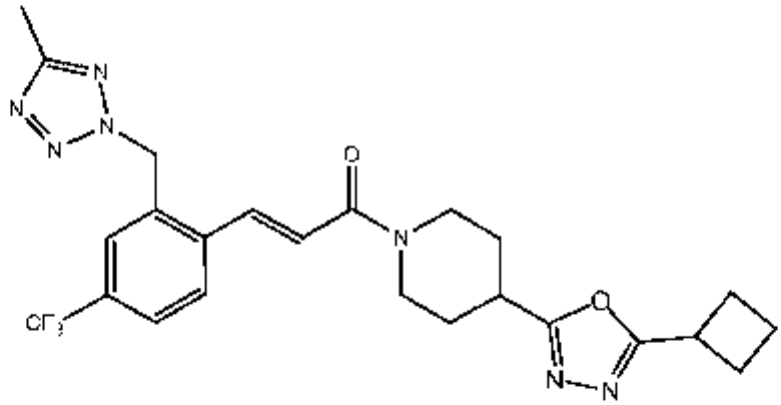
The title compound was prepared by a similar method to Example 89 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 88, step 2) and 3-methylisoxazole-5-carbaldehyde (commercially available);
LC-MS: Rt = 1.01 mins; $[M+H]^+$ 476.3, Method 2minLowpHv03.

Example 102:
(E)-1-(4-(Ethylsulfonyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



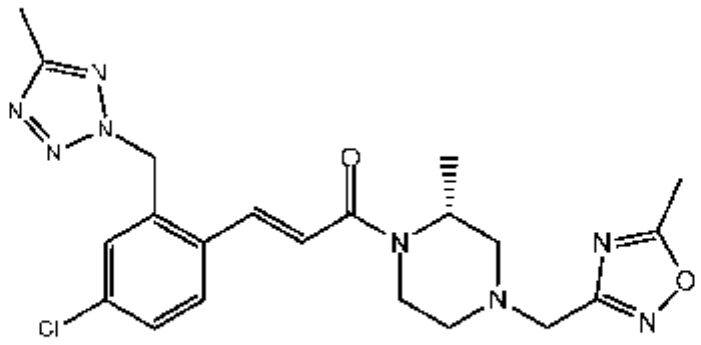
The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 1-(ethylsulfonyl)piperazine;
LC-MS: Rt = 1.24 mins; $[M+H]^+$ 473.3, Method 2minLowpHv03.

Example 103:
(E)-1-(4-(5-Cyclobutyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



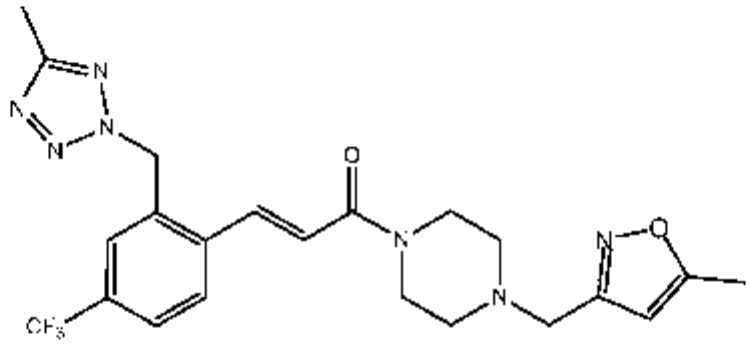
The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 2-cyclobutyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate ID);
LC-MS: Rt = 4.03 mins; $[M+H]^+$ 502.4, Method 8minLowpHv01.

Example 104:
(R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and (R)-5-methyl-3-((3-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1,2,4-oxadiazole (Intermediate K);
LC-MS: Rt = 1.09 mins; $[M+H]^+$ 457.5, Method 2minLowpHv03

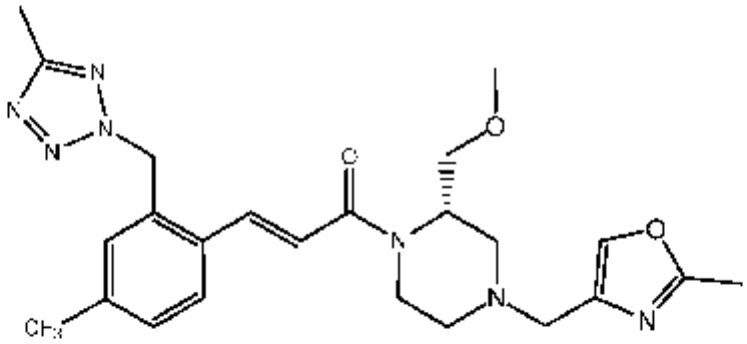
Example 105:
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 89 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 88, step 2) and 5-methylisoxazole-3-carbaldehyde (commercially available);
LC-MS: Rt = 2.84 mins; $[M+H]^+$ 576.6, Method 8minLowpHv01

Example 106:

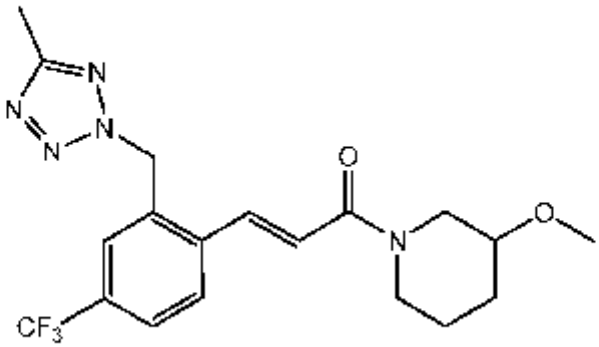
(S,E)-1-(2-(Methoxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and (S)-4-((3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyloxazole (Intermediate L):
LC-MS: Rt = 2.58 mins; $[M+H]^+$ 521.3, Method 8minLowpHv01.

Example 107:

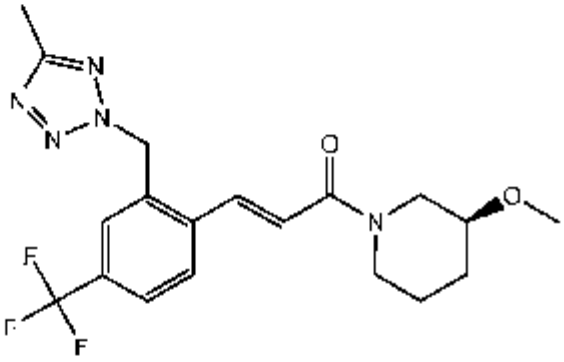
***rac*-(E)-1-(3-Methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one**



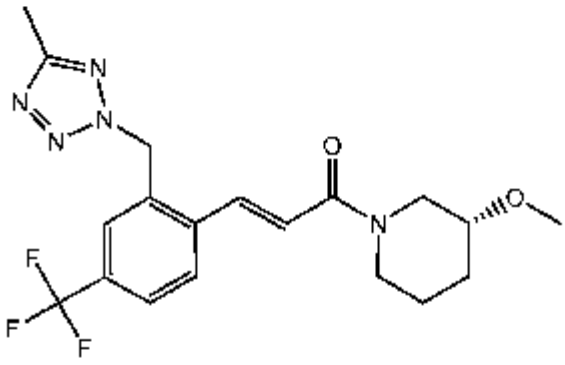
The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 3-methoxypiperidine (commercially available):
LC-MS: Rt = 1.23 mins; $[M+H]^+$ 410.6, Method 2minLowpHv03.

Example 108a: ((*R* or *S*), E)-1-(3-Methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one and Example 108b: ((*R* or *S*), E)-

1-(3-Methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



(*S*)-stereoisomer



(*R*)-stereoisomer

rac-(E)-1-(3-Methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one (Example 107) was purified by chiral separation by SFC using the following conditions:

METHOD DETAILS:

Column: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 um @ 35degC

Mobile phase: 25% Methanol / 75% CO2

Flow: 10 ml/min

Detection: UV @ 220 nm

Instrument: Berger Minigram SFC2

Example 108b: ((*R* or *S*), E)-1-(3-Methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

First eluted peak:

SFC retention time 2.87 min

LC-MS: Rt = 1.24 mins; $[M+H]^+$ 409.8, Method 2minLowpHv03.

Example 108a: ((*R* or *S*), E)-1-(3-Methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

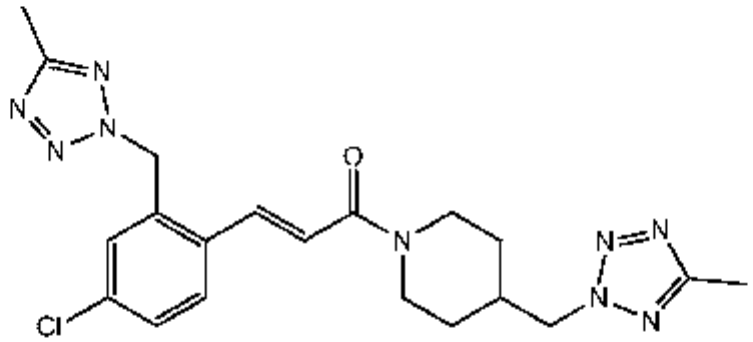
Second eluted peak:

SFC retention time = 3.68 min

LC-MS: Rt = 1.24 mins; $[M+H]^+$ 409.8, Method 2minLowpHv03.

Example 109:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one,



Step 1: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

T3P® (50% in DMF) (0.503 mL, 0.861 mmol) was added dropwise to a solution of (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (200 mg, 0.718 mmol), piperidin-4-ylmethanol (commercially available) (83 mg, 0.718 mmol) and triethylamine (0.400 mL, 2.87 mmol) in DCM (3 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was partitioned between a mixture of brine and saturated sodium bicarbonate (1:1, 50 mL) and EtOAc (50 mL). The layers were separated and the aqueous extracted with EtOAc (2x50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over a phase separating column and solvent removed under reduced pressure. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 0.94 mins; $[M+H]^+$ 376.4, Method 2minLowpHv03.

Step 2: (E)-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)methyl methanesulfonate

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (1 g, 2.66 mmol) in DCM (10 mL) was cooled to 0°C. Triethylamine (0.445 mL, 3.19 mmol) was added followed by dropwise addition of methanesulfonyl chloride (0.249 mL, 3.19 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 3 h. Saturated sodium bicarbonate solution was added to the reaction mixture and organic extracts were dried over a phase separating column. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure to afford the title compound;

LC-MS: Rt = 1.17 mins; $[M+H]^+$ 454.2, Method 2minLowpHv03.

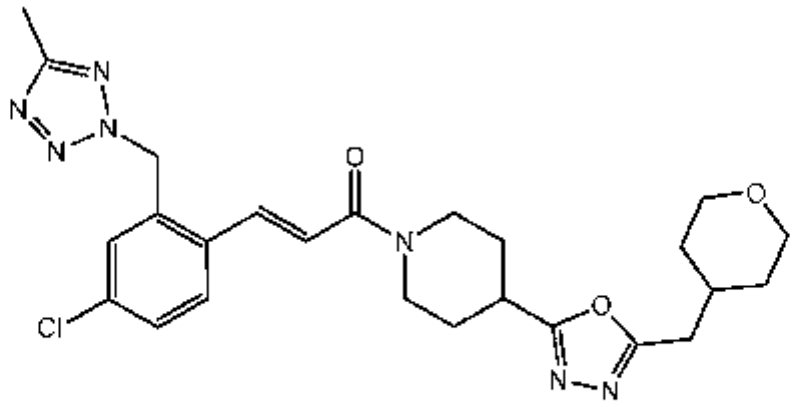
Step 3: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

To 5-methyl-2H-tetrazole (commercially available) (148 mg, 1.762 mmol) in DMF (4 mL) was added cesium carbonate (574 mg, 1.762 mmol) and the mixture was stirred at 0°C for 5 minutes. (E)-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)methyl methanesulfonate (400 mg, 0.881 mmol) in DMF (2 mL) was added and the reaction mixture was heated at 120°C for 3 h. The reaction mixture was left to cool to room temperature and was then poured into water and extracted into EtOAc. The aqueous portion was back extracted with EtOAc and the organic extracts were combined. The combined organic extracts were dried over a phase separating column and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.19 mins; $[M+H]^+$ 442.3, Method 2minLowpHv03.

Example 110:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

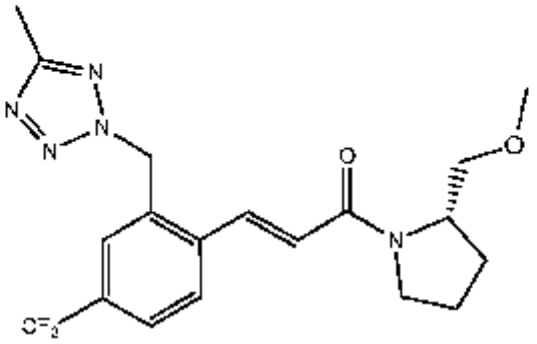


The title compound was prepared by a similar method to Example 100 (steps 1 and 2) from (E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carbohydrazide (Example 94, step 4) and 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetic acid (commercially available);

LC-MS: Rt = 1.15 mins; $[M+H]^+$ 512.6, Method 2minLowpHv03.

Example 111:

(S,E)-1-(2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

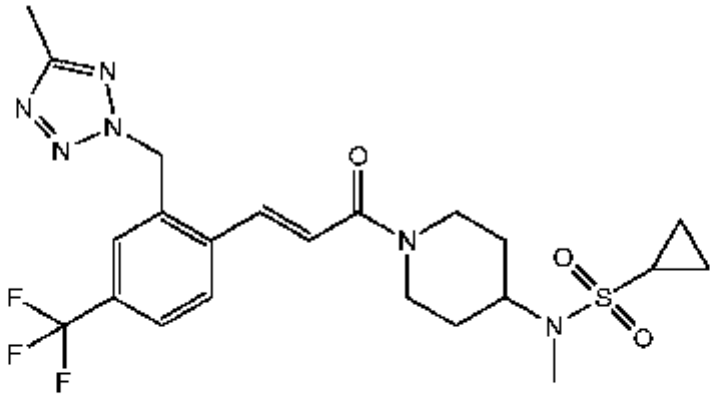


The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and (S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (commercially available);

LC-MS: Rt = 1.29 mins; $[M+H]^+$ 410.3, Method 2minLowpHv03.

Example 112:

(E)-N-Methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl) phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)cyclopropanesulfonamide

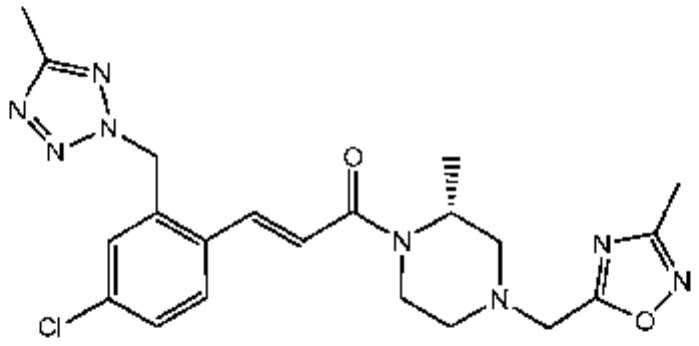


To (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-(methylamino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one hydrochloride (Example 84, step 2) (131 mg, 0.294 mmol) in DCM (2 mL) was added triethylamine (0.123 mL, 0.883 mmol) followed by cyclopropanesulfonyl chloride (commercially available) (0.060 mL, 0.589 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with DCM and washed with water. The organic extracts were dried over a phase separating column and solvent removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.24 mins; $[M+H]^+$ 513.6, Method 2minLowpHv03.

Example 114:

(R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: (R,E)-tert-Butyl 4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate

T3P® (50% in DMF) (12.57 mL, 21.53 mmol) was added to a solution of (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (5 g, 17.94 mmol), (R)-tert-butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate (5.64 g, 17.94 mmol) and triethylamine (10.00 mL, 71.8 mmol) in DCM (50 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate (100mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic solutions were combined and washed with water, brine, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 75% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt 1.36min; $[M-100+H]^+$ 361.4, Method 2minLowpHv03.

Step 2: (R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

TFA (40 mL) was added cautiously to a solution of (R,E)-tert-butyl 4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate (7.2 g, 15.62 mmol) in DCM (40 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 1 h. Toluene was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting gum was stirred vigorously in diethyl ether and a white solid formed. The solid was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried in the vacuum oven for 18 h to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.70 min; $[M+H]^+$ 361.3, Method 2minLowpHv03.

Step 3: (R,E)-tert-Butyl 2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazin-1-yl)acetate

tert-Butyl bromoacetate (0.685 mL, 4.63 mmol) was added dropwise to a mixture of (R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (2 g, 4.21 mmol) and potassium carbonate (1.281 g, 9.27 mmol) in DMF (12 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction was poured into water and extracted with EtOAc. The organic extracts were combined and washed with water, brine, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the title compound;

LC-MS: Rt 1.05 min; $[M+H]^+$ 475.5, Method 2minLowpHv03

Step 4: (R,E)-2-(4-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazin-1-yl)acetic acid

TFA (25 mL) was added to a solution of (R,E)-tert-butyl 2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazin-1-yl)acetate (1.4 g, 2.95 mmol) in DCM (25 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and triturated with diethyl ether to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.85 min; $[M+H]^+$ 419.4, Method 2minLowpHv03.

Step 5: (Z)-N'-(2-((R)-4-((E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazin-1-yl)acetoxy)acetimidamide

T3P® (50% in DMF) (0.418 mL, 0.716 mmol) was added dropwise to a solution of (R,E)-2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazin-1-yl)acetic acid (250 mg, 0.597 mmol), N-hydroxyacetimidamide (commercially available) (44.2 mg, 0.597 mmol) and triethylamine (0.333 mL, 2.387 mmol) in DCM (5 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was poured into water and extracted with EtOAc and was washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound;

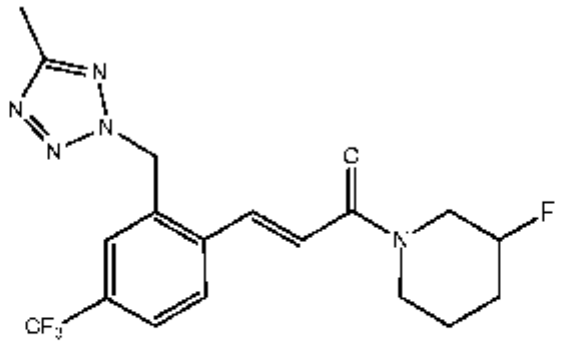
LC-MS: Rt = 0.84 mins; $[M+H]^+$ 475.6, Method 2minLowpHv03.

Step 6: (R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To (Z)-N'-(2-((R)-4-((E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazin-1-yl)acetoxy)acetimidamide (140 mg, 0.295 mmol) in toluene (5 mL) was added a spatula of molecular sieves and the mixture was heated to reflux for 5 h. The reaction mixture was filtered under vacuum and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from

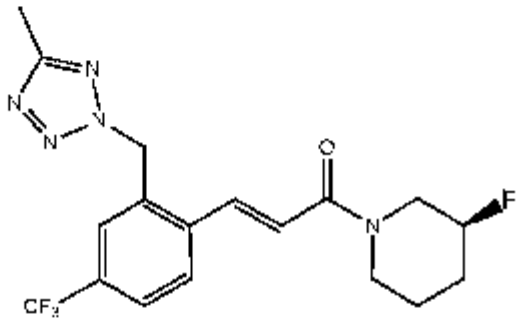
0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound;
LC-MS: Rt = 1.14 mins; $[M+H]^+$ 457.3, Method 2minLowpHv03.

Example 115:
***rac*-(E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one**

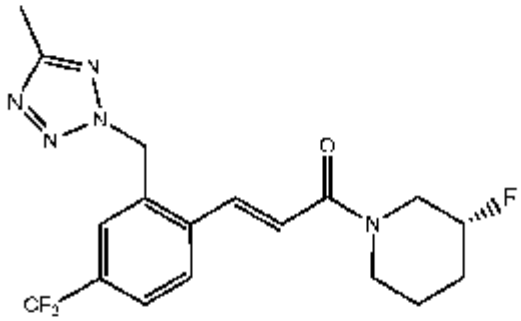


A racemic mixture of the title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 3-fluoropiperidine (commercially available);
LC-MS: Rt = 1.26 mins; $[M+H]^+$ 398.3, Method 2minLowpHv03.

Example 115a: ((*R* or *S*), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one and Example 115b: ((*R* or *S*), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



(*S*)-stereoisomer



(*R*)-stereoisomer

Racemic (E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one (Example 115) (219 mg, 0.551 mmol) was purified by SFC under the following conditions:

METHOD DETAILS:

Column: Chiralpak IC, 250 x 10 mm, 5 um @ 35degC

Mobile phase: 50% Isopropanol / 50% CO2

Flow: 10 mL/min

Detection: UV @ 220 nm

System: Berger Minigram SFC1

Example 115a: ((*R* or *S*), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

Second eluted peak:

SFC retention time= 3.16 min

LC-MS: Rt = 1.26 mins; $[M+H]^+$ 398.5, Method 2minLowpHv03.

Example 115b: ((*R* or *S*), E)-1-(3-Fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

First eluted peak:

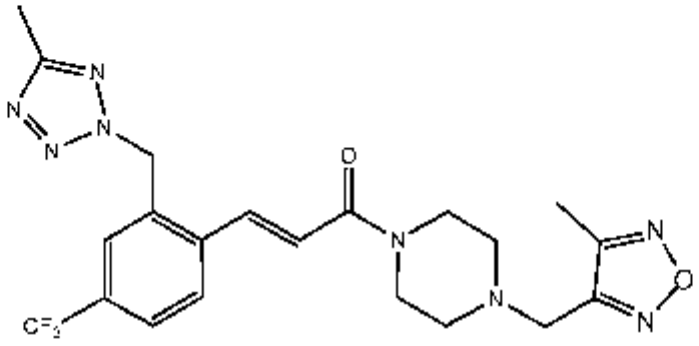
SFC retention time= 3.04 min

Peak 1 = 103 mg (3.04 minutes)

LC-MS: Rt = 1.26 mins; $[M+H]^+$ 398.6, Method 2minLowpHv03.

Example 116:

(E)-1-(4-((4-Methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

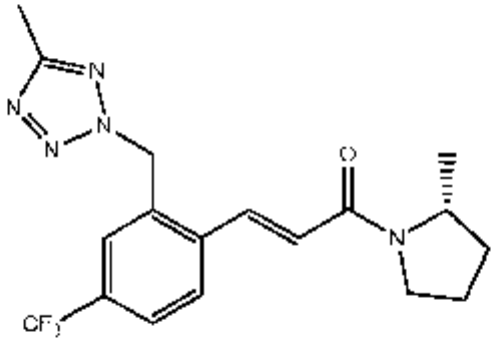


The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 3-methyl-4-(piperazin-1-ylmethyl)-1,2,5-oxadiazole (commercially available);

LC-MS: Rt = 3.79 mins; $[M+H]^+$ 477.3, Method 8minLowpHv01.

Example 117:

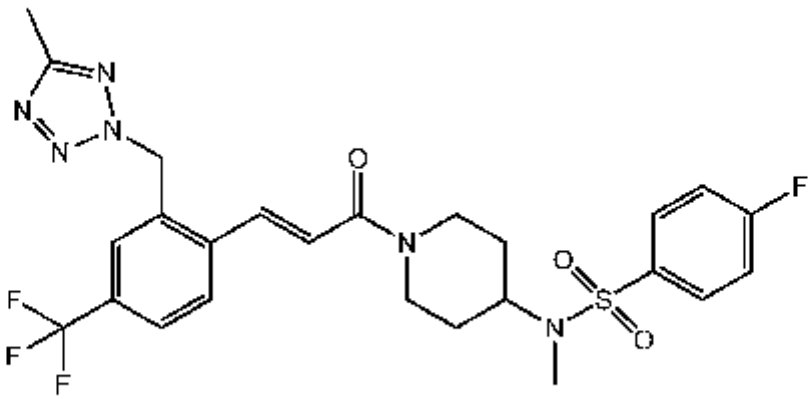
(R,E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methylpyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and (R)-2-methylpyrrolidine (commercially available);
LC-MS: Rt = 1.29 mins $[M+H]^+$ 379.8, Method 2minLowpHv03.

Example 118:

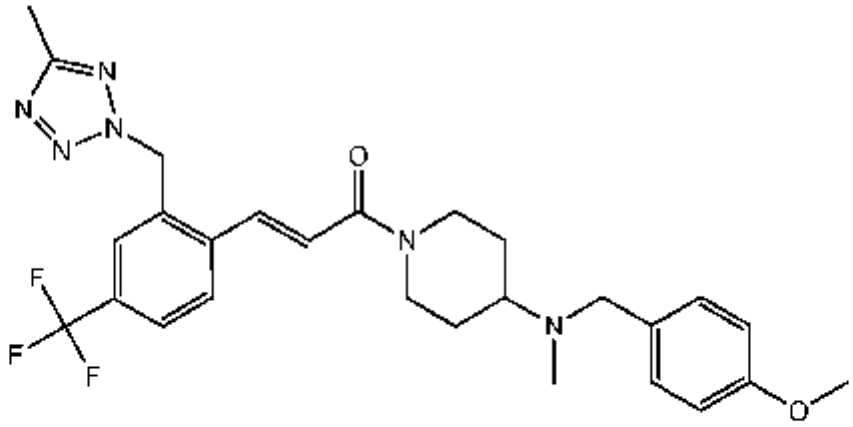
(E)-4-Fluoro-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)benzenesulfonamide



To (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-(methylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 84, step 2) (131 mg, 0.294 mmol) in DCM (2 mL) was added triethylamine (0.123 mL, 0.883 mmol) followed by 4-fluorobenzene-1-sulfonyl chloride (commercially available) (115 mg, 0.589 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The resulting mixture was diluted with DCM and washed with water and the organic portion was dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

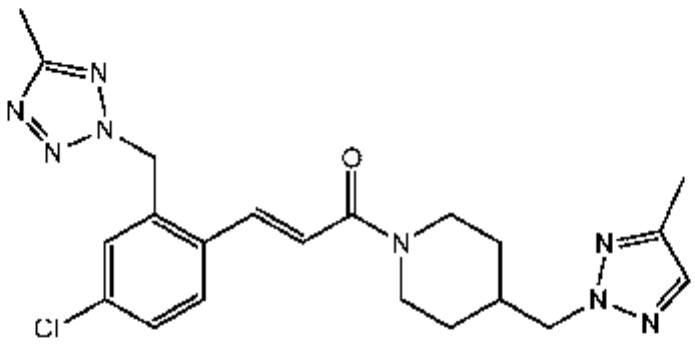
LC-MS: Rt = 1.38 mins; [M+H]+ 567.3, Method 2minLowpHv03.

Example 119:
(E)-1-(4-((4-Methoxybenzyl)(methyl)amino)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 89 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-(methylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 84, step 2) and 4-methoxybenzaldehyde (commercially available);
LC-MS: Rt = 0.91 mins; [M+H]+ 529.5, Method 2minLowpHv03.

Example 120:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

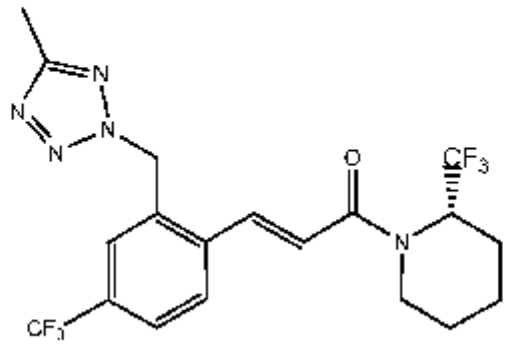


To 4-methyl-1H-1,2,3-triazole (commercially available) (128 mg, 1.536 mmol) in DMF (5 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil) (66.5 mg, 1.664 mmol) and the resulting mixture was stirred for 5 minutes. (E)-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)methyl methanesulfonate (Example 109, step 2)(581

mg, 1.280 mmol) was added and the mixture was heated to 120°C for 3 h. The reaction mixture was left to cool and was poured into EtOAc and washed with excess water, brine and dried over a phase separator. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by 10% methanol in EtOAc afforded the title compound; LCMS: Rt = 1.23mins; $[M+H]^+$ 441.5, Method 2minLowpHv03.

Example 121:

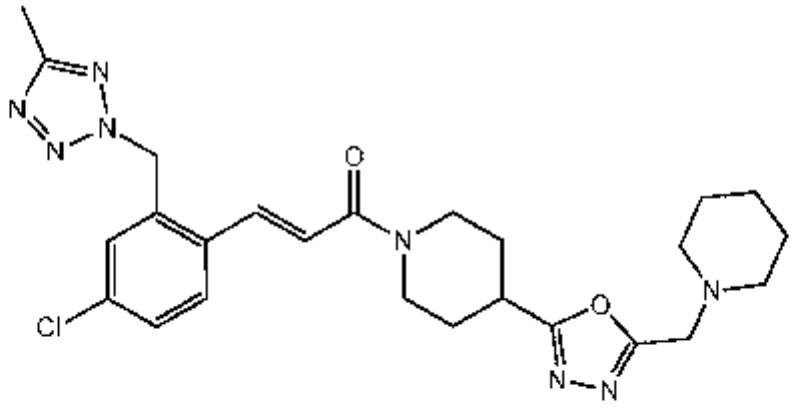
(S,E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and (S)-2-(trifluoromethyl)piperidine (commercially available);
LC-MS: Rt = 1.45 mins; $[M+H]^+$ 448.2, Method 2minLowpHv03.

Example 122:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

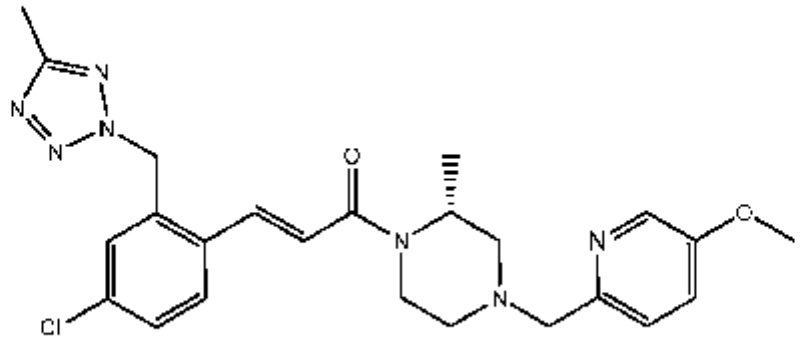


The title compound was prepared by a similar method to Example 100 (steps 1 and 2) from (E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carbohydrazide (Example 94, step 4) and 2-(piperidin-1-yl)acetic acid (commercially available);

LC-MS: Rt = 0.78 mins; $[M+H]^+$ 511.4, Method 2minLowpHv03.

Example 123:

(R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: (R,E)-tert-Butyl 4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate

To (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (1.29 g, 4.63 mmol) in NMP (15 mL) was added HATU (2.112 g, 5.55 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. (R)-tert-Butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate (0.927 g, 4.63 mmol) was added followed by DIPEA (1.617 mL, 9.26 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic portion was washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.23 mins; $[M+H]^+$ 461.3, Method 2minLowpH.

Step 2: (R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

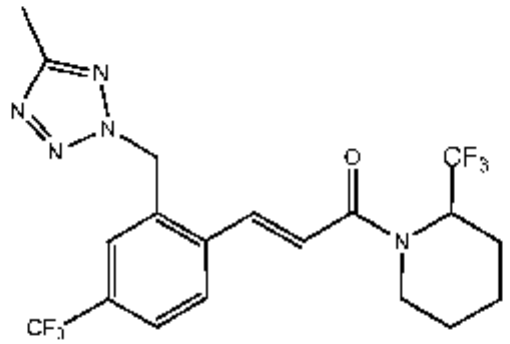
To (R,E)-tert-butyl 4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-3-methylpiperazine-1-carboxylate (2.1g, 4.56 mmol) in DCM (22 mL) was added TFA (4.21 mL, 54.7 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2

cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure to afford the title compound:
LC-MS: Rt =2.40 mins; $[M+H]^+$ = 381.6, Method 10minLowpH.

Step 3: (R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

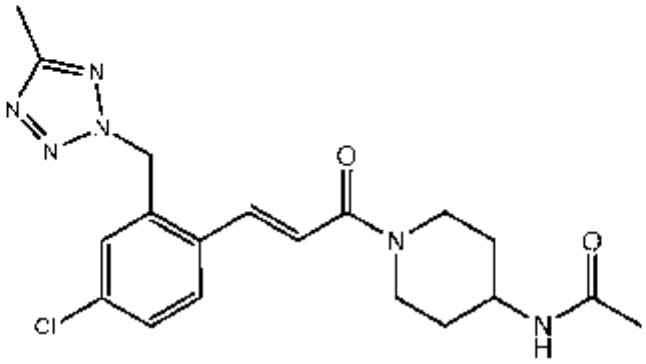
The title compound was prepared using a similar method to Example 89 from (R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (step 2) and 5-methoxypicolinaldehyde (commercially available);
LC-MS: Rt = 3.04mins; $[M+H]^+$ 482.6, Method 10minLowpH.

Example 124:
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was preapred by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 2-(trifluoromethyl)piperidine (commercially available);
LC-MS: Rt = 1.47 mins; $[M+H]^+$ 448.2, Method 2minLowpHv03.

Example 125:
(E)-N-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetamide

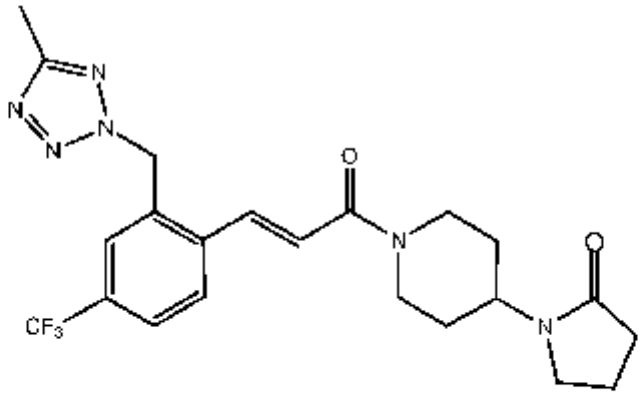


The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and N-(piperidin-4-yl)acetamide (commercially available);

LC-MS: Rt = 0.97 mins; $[M+H]^+$ 403.3, Method 2minLowpH.

Example 126:

(E)-1-(1-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-one

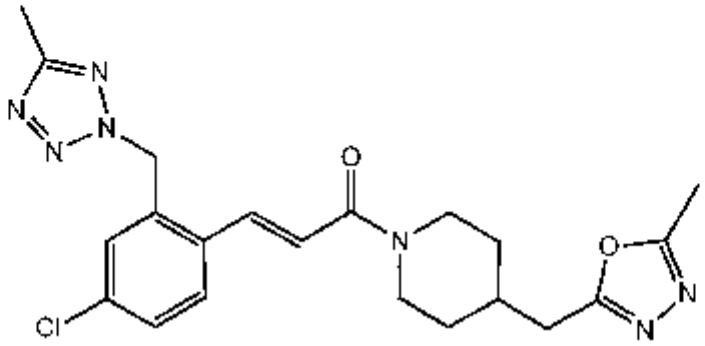


The title compound was prepared by a similar method to Example 86 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 1-(piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-one (commercially available);

LC-MS: Rt = 3.55 mins; $[M+H]^+$ 463.4, Method 8minLowpHv01.

Example 127:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-Ethyl 2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetate

To (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (700 mg, 2.51 mmol) in NMP (10 mL) was added HATU (1146 mg, 3.01 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. Ethyl 2-(piperidin-4-yl)acetate (commercially available) (430 mg, 2.51 mmol) was added followed by DIPEA (1.316 mL, 7.54 mmol) and stirring continued at room temperature for 18 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.19 mins; $[M+H]^+$ 432.6, Method 2minLowpH.

Step 2: (E)-2-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetic acid

To (E)-ethyl 2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetate (813 mg, 1.882 mmol) in THF (9 mL) was added 2M sodium hydroxide (2.82 mL, 5.65 mmol) and stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was basified to pH 14 using 2M sodium hydroxide and the resulting aqueous solution washed with EtOAc. The aqueous portion was acidified to pH 1 using 1M HCl and the resulting solid was extracted into DCM. The combined organic extracts were dried over a phase separating column and the solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound;

LC-MS: Rt = 0.99 mins; $[M+H]^+$ 404.4, Method 2minLowpH.

Step 3: (E)-N'-Acetyl-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetohydrazide

To (E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetic acid (200 mg, 0.495 mmol) in NMP (3 mL) was added HATU (226 mg, 0.594 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes at room temperature. Acetohydrazide (36.7 mg,

0.495 mmol) was added followed by DIPEA (0.259 mL, 1.486 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The resulting mixture was poured into water followed by addition of EtOAc at which point a product precipitated. The solid was collected by filtration under vaccum to afford the title compound;

LC-MS: Rt =0.89 mins; $[M+H]^+$ 460.6, Method 2minLowpH.

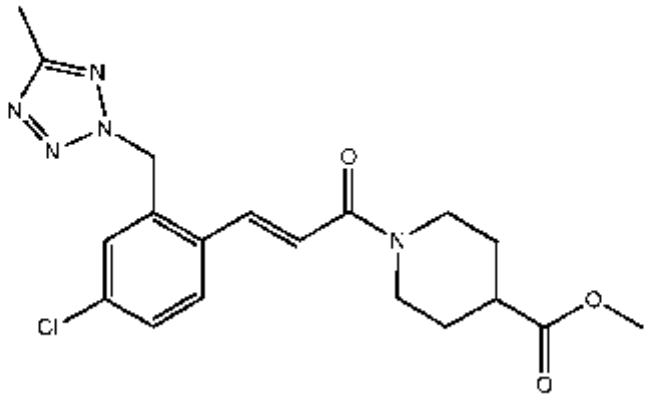
Step 4: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

To (E)-N'-acetyl-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetohydrazide (150 mg, 0.326 mmol) in DCM (10 mL) was added DIPEA (0.342 mL, 1.957 mmol), polymer bound triphenylphosphine (233 mg, 0.489 mmol) and hexachloroethane (232 mg, 0.978 mmol). The reaction mixture was heated to 45°C for 4 h. After cooling to room temperature, the mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by 10% methanol in EtOAc afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 442.6, Method 2minLowpH.

Example 128:

(E)-Methyl 1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate

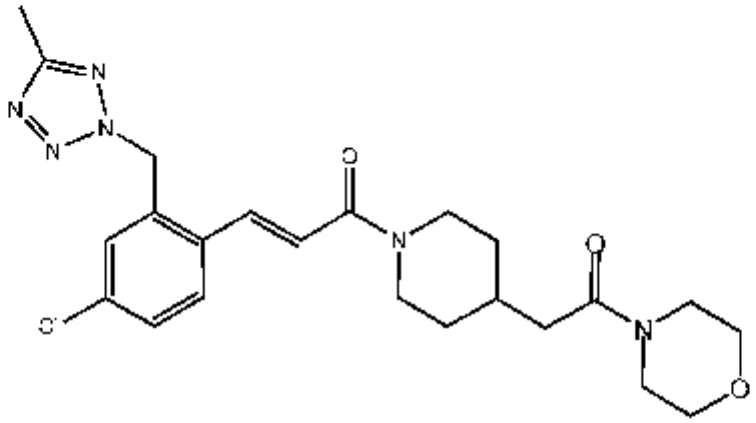


The title compound was prepared according to the protocol for Example 123, step 1;

LC-MS: Rt = 1.08 mins; $[M+H]^+$ 404.6, Method 2minLowpH.

Example 129:

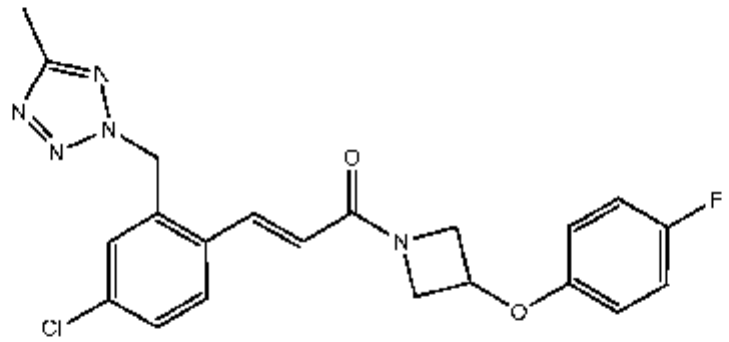
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-morpholino-2-oxoethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



To (E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetic acid (Example 127 step 2)(100 mg, 0.248 mmol) in NMP (2 mL) was added HATU (113 mg, 0.297 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes at room temperature. Morpholine (0.022 mL, 0.248 mmol) was added followed by DIPEA (0.130 mL, 0.743 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The resulting mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by 10% methanol in EtOAc afforded the title compound;
LC-MS: Rt = 3.99 mins; $[M+H]^+$ 473.7, Method 10minLowpH.

Example 130:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(4-fluorophenoxy)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one

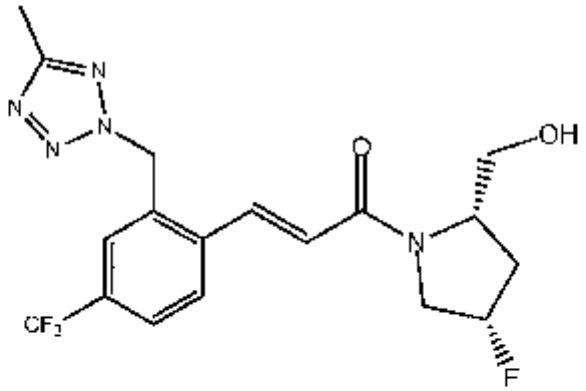


The title compound was prepared by a similar method to Example 123 step 1 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and (commercially available);

LC-MS: Rt = 1.21 mins; [M+H]+ 428.1, Method 2minLowpH.

Example 131:

(E)-1-((2S,4S)-4-Fluoro-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



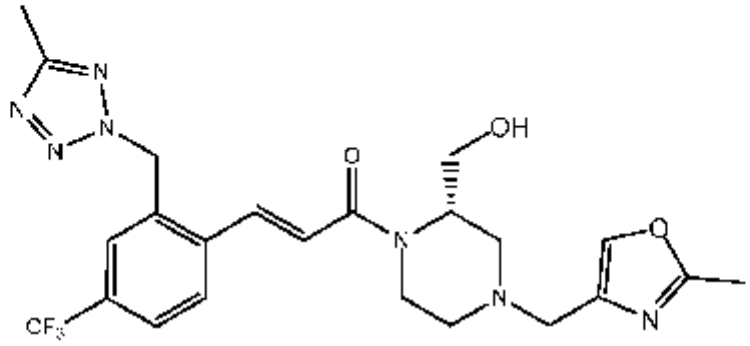
To (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB)(250 mg, 0.801 mmol) in NMP (2 mL) was added HATU (365 mg, 0.961 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. ((2S,4S)-4-fluoropyrrolidin-2-yl)methanol (commercially available) (95 mg, 0.801 mmol) was added followed by DIPEA (0.420 mL, 2.402 mmol) and stirring continued at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.11 mins; [M+H]+ 414.2, Method 2minLowpHv03.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11-7.94 (1H, mult), 7.91-7.75 (3H, mult), 7.17-6.91 (1H, mult), 6.11 (2H, s), 5.49-5.23 (1H, mult), 5.10-4.85 (1H, mult), 4.38-4.18 (1H, mult), 4.00-3.73 (2H, mult), 3.53-3.36 (2H, mult), 2.42 (3H, s), 2.36-2.12 (2H, mult).

Example 132:

(S,E)-1-(2-(Hydroxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



Step 1: (S,E)-tert-Butyl 3-(hydroxymethyl)-4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazine-1-carboxylate,

To (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (100 mg, 0.320 mmol) in NMP (1.5 mL) was added HATU (146 mg, 0.384 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. (S)-tert-Butyl 3-(hydroxymethyl) piperazine-1-carboxylate (69.3 mg, 0.320 mmol) was added followed by DIPEA (0.168 mL, 0.961 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The resulting mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organics were washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 1.30 mins; $[M+H]^+$ 511.3, Method 2minHighpHv03.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12-7.98 (1H, mult), 7.90-7.72 (3H, mult), 7.22 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.90 (1H, br), 4.56-3.74 (4H, mult), 3.45 (2H, br), 3.06-2.74 (3H mult), 2.42 (3H, s), 1.42 (9H, s).

Step 2: (S,E)-1-(2-(Hydroxymethyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

To (S,E)-tert-butyl 3-(hydroxymethyl)-4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazine-1-carboxylate (383 mg, 0.750 mmol) in DCM (4 mL) was added TFA (0.694 mL, 9.00 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure to afford the title compound;

LC-MS: Rt = 0.75 mins; $[M+H]^+$ 411.0, Method 2minLowpHv03.

Step 3: (S,E)-1-(2-(Hydroxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

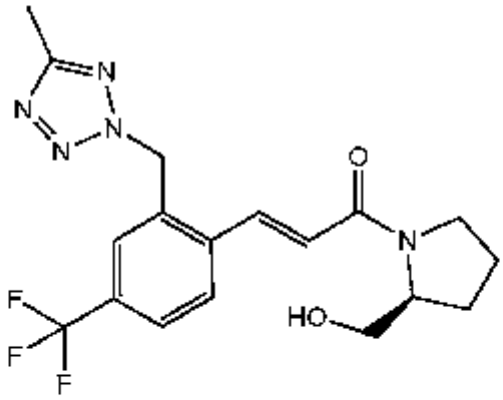
To (S,E)-1-(2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one (487 µl, 0.244 mmol) in methanol (443 µl) was added acetic acid (44.3 µl) and 2-methyloxazole-4-carbaldehyde (commercially available) (27.1 mg, 0.244 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. 2-Picoline borane (41.3 mg, 0.390 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;

LC-MS 2: Rt = 0.85 mins; $[M+H]^+$ 506.4, Method 2minLowpHv03.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11-7.96 (1H mult), 7.88-7.66 (4H, mult), 7.21 (1H, d), 6.1-(2H, s), 4.86-4.66 (1H, mult), 4.54-3.90 (2H, mult), 3.77-3.49 (2H, mult), 3.45-3.44 (2H, br), 3.00-2.73 (2H, mult), 2.41 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.10-1.86 (3H, mult).

Example 133:

(S,E)-1-(2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

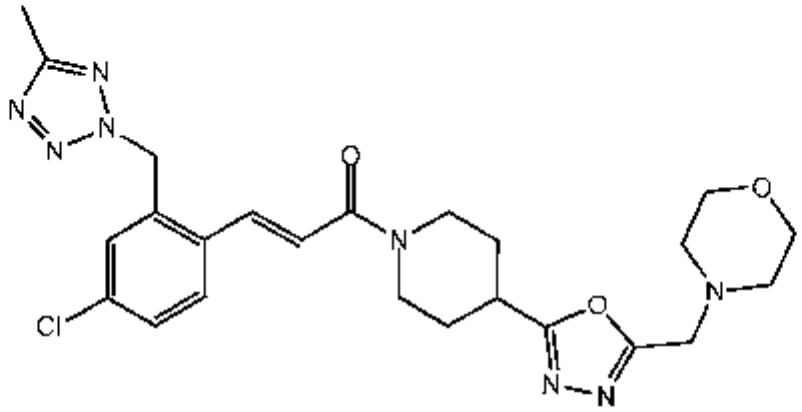


The title compound was prepared by a similar method to Example 129 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB)and (S)-pyrrolidin-2-ylmethanol (commercially available);

LC-MS: Rt = 1.15 mins; $[M+H]^+$ 396.5, Method 2minLowpHv03.

Example 134:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(morpholinomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

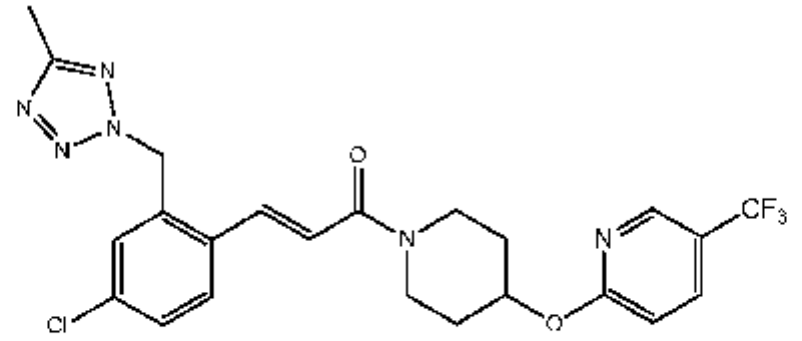


The title compound was prepared by a similar method to Example 127 steps 1-4 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and methyl piperidine-4-carboxylate;

LC-MS: Rt = 0.86 mins; $[M+H]^+$ 513.5, Method 2minLowpH.

Example 135:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

To (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (1 g, 3.59 mmol) in NMP (16 mL) was added HATU (1.637 g, 4.31 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. Piperidin-4-ol (commercially available) (0.363 g, 3.59 mmol) was added followed by DIPEA (1.253 mL, 7.18 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from

0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound;

LC-MS: Rt = 0.92 mins; $[M+H]^+$ 362.2, Method 2minLowpH.

Step 2: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

To polymer bound triphenylphosphine (461 mg, 1.382 mmol) in DCM (5528 µl) at 0°C was added di-tert-butyl azodicarboxylate (255 mg, 1.106 mmol) followed by 5-(trifluoromethyl) pyridin-2-ol (commercially available) (45.1 mg, 0.276 mmol) and (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (100 mg, 0.276 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was filtered under vacuum and the solvent was removed under reduced pressure. TFA (1 mL) was added to the filtrate and the mixture was stirred for 10 minutes. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted in DCM and washed with HCl (1M). The organic portion was dried over a phase separating column and the solvent removed under reduced pressure. The crude material was purified by preparative HPLC under the following conditions:

Prep Run 50-98% Gradient low pH 8.5min UV only trigger

Waters Sunfire C18, 150 x 30 mm, 5 mic

A=0.1% TFA in Water, B=0.1% TFA in MeCN

0.0-0.5min 50%B 30mL/min

0.5-1.0min 50%B 30-50mL/min

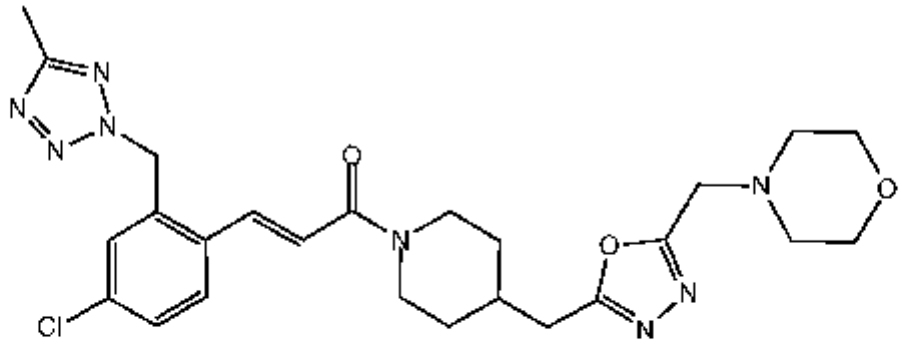
1.0-7.25min 50-98%B, 7.25-8.3min 98%B, 8.3-8.5min98-50%B 50mL/min

The product fractions were concentrated under high vacuum to afford the title compound;

LC-MS: Rt = 5.85mins; $[M+H]^+$ 507.6, Method 10minLowpH.

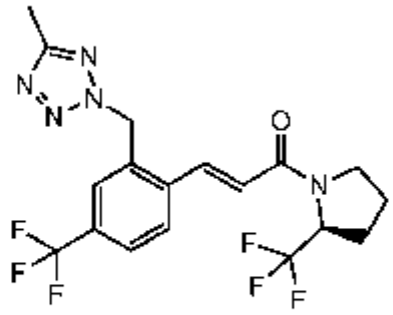
Example 136:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-(morpholinomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



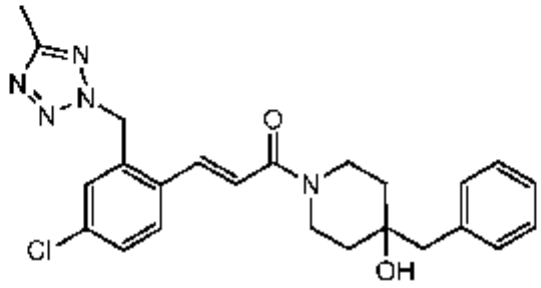
The title compound was prepared by a similar method to Example 127 (steps 3 and 4) from (E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetic acid
(Example 127, step 2) and 2-morpholinoacetohydrazide (commercially available);
LC-MS: Rt = 3.5 mins; $[M+H]^+$ 527.3, Method 10minLowpH.

Example 137:
(S,E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 123, step 1 from (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and (S)-2-(trifluoromethyl)pyrrolidine (commercially available);
LC-MS: Rt = 1.15 mins; $[M+H]^+$ 396.5, Method 2minLowpHv03.

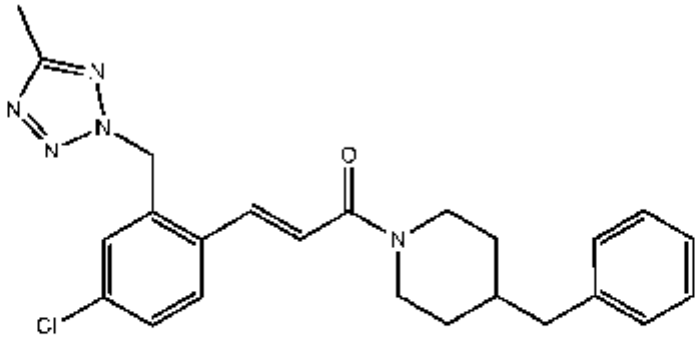
Example 138:
(E)-1-(4-Benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one - N



To 4-benzylpiperidin-4-ol in DMA (1 mL) was added triethylamine (30 µl, 0.200 mmol) followed by a pre-stirred solution of (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (0.1 mmol) and HATU (0.120 mmol) in DMA (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was dried

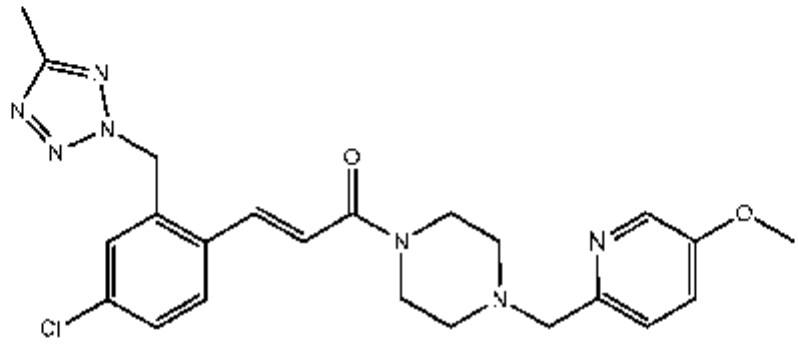
under high vacuum. DMSO (1mL) was added to the residue and purification of the crude product by preparative HPLC afforded the title compound:
LC-MS: Rt = 1.19 mins; $[M+H]^+$ 452.18, Method 2minLowpHv01

Example 139:
(E)-1-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared analogously to Example 138 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) and 4-benzylpiperidine (commercially available);
LC-MS: Rt = 1.37 mins; $[M+H]^+$ 436.2, Method 2minLowpH.

Example 140.1:
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: tert-Butyl 4-acryloylpiperazine-1-carboxylate
To tert-butyl piperazine-1-carboxylate (1 g, 5.37 mmol) in DCM (10 mL) was added acryloyl chloride (0.512 mL, 6.44 mmol) and DIPEA (1.875 mL, 10.74 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 18 h, the reaction mixture was diluted with saturated ammonium chloride solution and the product was extracted with DCM. The organic

extracts were dried over a phase separating column and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound. The crude product was used in the next step without further purification.

Step 2: (E)-tert-Butyl 4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) piperazine-1-carboxylate

To 2-(2-bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole (Intermediate A, step 1) (1 g, 3.48 mmol) and tert-butyl 4-acryloylpiperazine-1-carboxylate (0.836 g, 3.48 mmol) in DMF (10 mL) under nitrogen was added bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (0.177 g, 0.348 mmol) and triethylamine (0.969 mL, 6.96 mmol). The reaction mixture was heated to 80 °C for 2 h and then allowed to cool to room temperature. The mixture was added into water and extracted with EtOAc:Et_2O (400 mL:100 mL). The organic extracts were washed with brine and dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound:

LC-MS: Rt = 1.22mins; $[M+H]^+$ 447.3, Method 2minLowpH.

Step 3: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To (E)-tert-butyl 4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperazine-1-carboxylate (477 mg, 1.087 mmol) in DCM (5 mL) was added TFA (0.493 mL, 6.40 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. A further portion of TFA (0.493 mL, 6.40 mmol) was added and stirring continued at room temperature for 48 h. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure to afford the title compound;

LC-MS: Rt = 0.94 mins; $[M+H]^+$ 347.2, Method 2minLowpH.

Step 4: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

To (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (750 mg, 2.163 mmol) in methanol (19.700 mL) was added acetic acid (1.970 mL) and 5-methoxypicolinaldehyde (commercially available) (445 mg, 3.24 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. 2-Picoline borane (367 mg, 3.46 mmol) was added and stirring continued at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound;

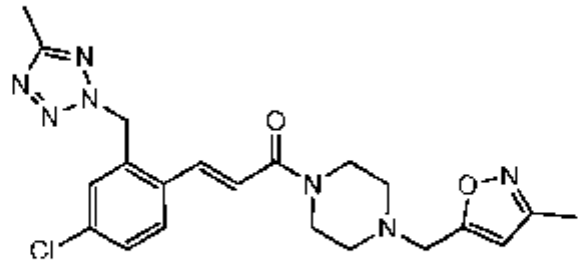
LC-MS: Rt = 2.84 mins; $[M+H]^+$ 468.6, Method 10minLowpH.

Example 140.2 - 140.9

The following examples were prepared by a similar method to Example 140.1 from (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 140.1 step 3) and the appropriate commercially available aldehyde:

Example 140.2:

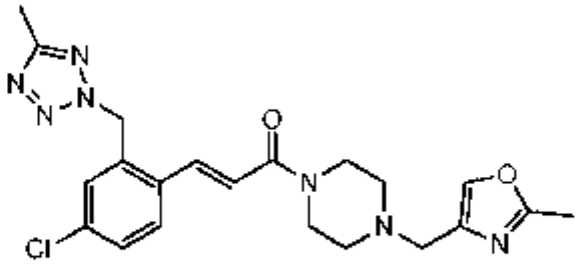
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS: Rt = 1.06 mins; $[M+H]^+$ 442.3. Method 2minLowpHv01.

Example 140.3:

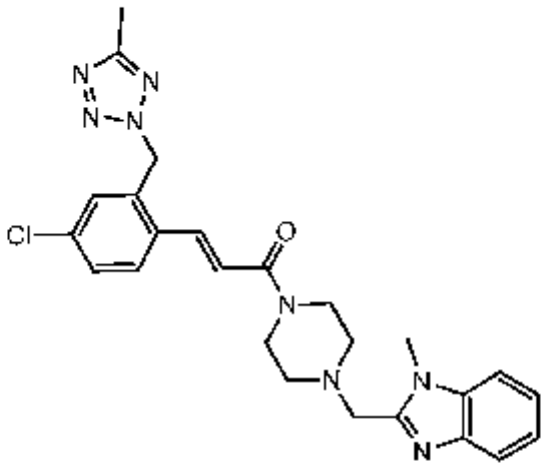
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS: Rt = 0.71 mins; $[M+H]^+$ 442.5. Method 2minLowpHv01.

Example 140.4:

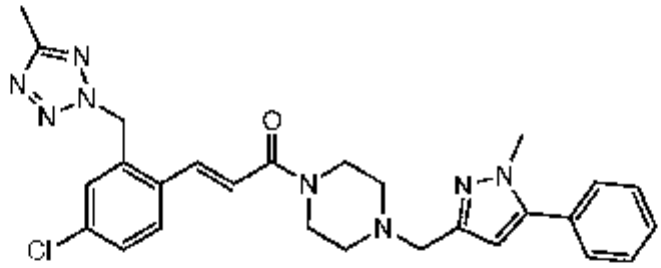
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS: Rt = 1.13 mins; $[M+H]^+$ 491.3, Method 2minLowpHv01.

Example 140.5:

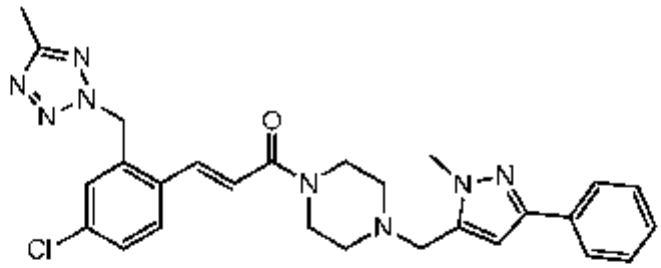
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS: Rt = 1.20 mins; $[M+H]^+$ 516.22, Method 2minLowpHv01.

Example 140.6:

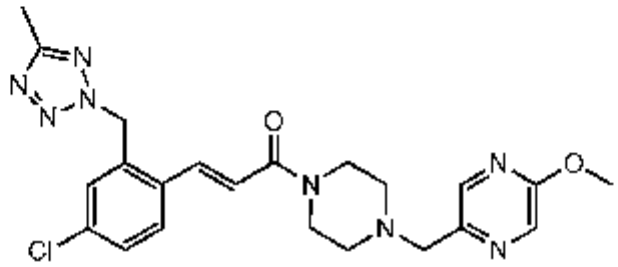
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS: Rt = 1.24 mins; $[M+H]^+$ 517.3, Method 2minLowpHv01.

Example 140.7:

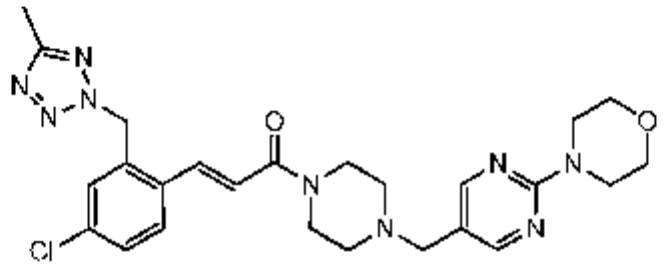
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyrazin-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS: Rt = 1.09 mins; $[M+H]^+$ 468.18, Method 2minLowpHv01.

Example 140.8:

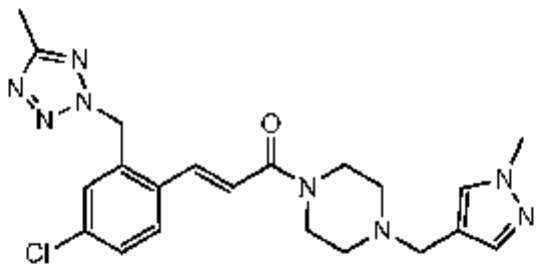
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-morpholinopyrimidin-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS: Rt = 1.10 mins; $[M+H]^+$ 524.3. Method 2minLowpHv01.

Example 140.9:

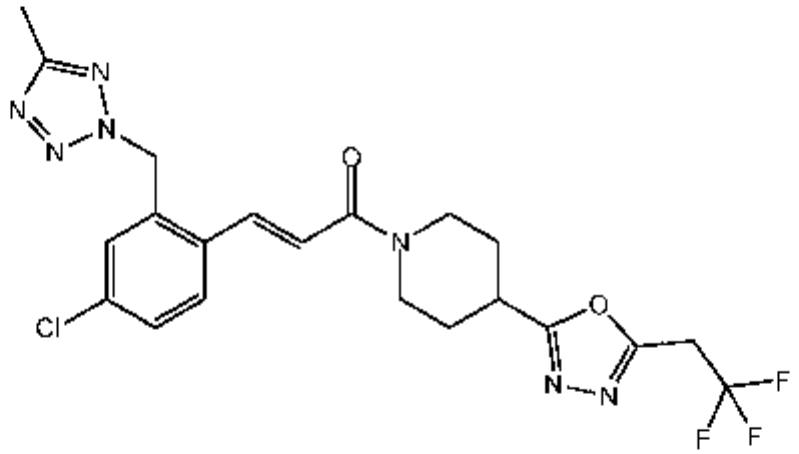
(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



LC-MS: Rt = 0.69 mins; $[M+H]^+$ 441.5, Method 2minLowpHv01.

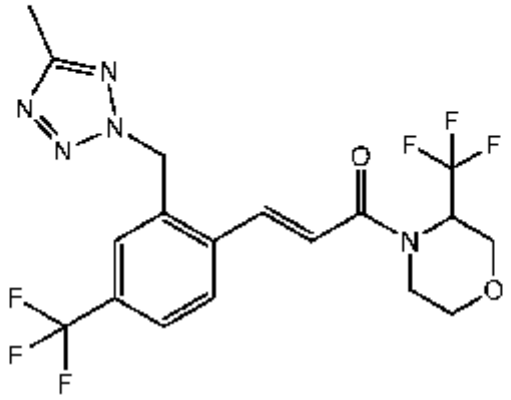
Example 141:

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 100 (steps 1 and 2) from (E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carbohydrazide (Example 94, step 4) and 3,3,3-trifluoropropanoic acid (commercially available);
LC-MS: Rt = 1.22 mins; $[M+H]^+$ 496.3, Method 2minLowpHv03.

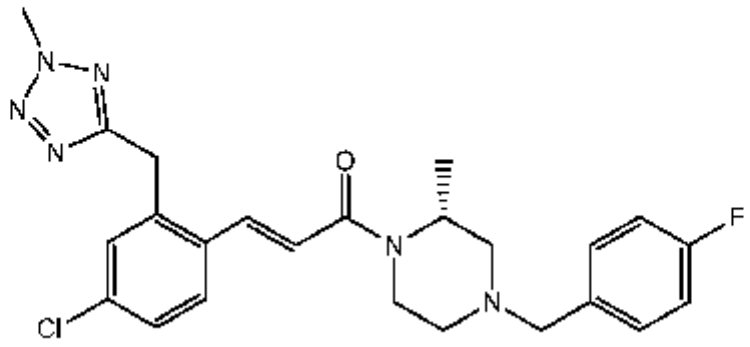
Example 142:
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(3-(trifluoromethyl)morpholino)prop-2-en-1-one



To (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (200 mg, 0.641 mmol) in DCM (4 mL) was added 1 drop of DMF followed by oxalyl chloride (0.067 mL, 0.769 mmol) dropwise. The solution was stirred for 15 minutes. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was diluted with DCM (4 mL) and excess triethylamine was added dropwise followed by 3-

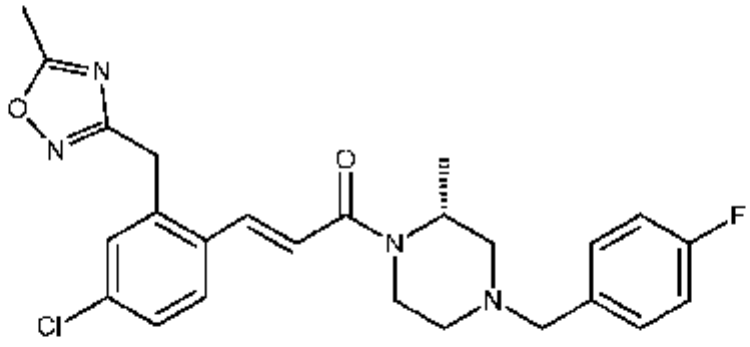
(trifluoromethyl)morpholine (123 mg, 0.641 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was washed with water and the organics were dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;
LC-MS: Rt = 1.30 mins; $[M+H]^+$ 450.5, Method 2minLowpHv03.

Example 143:
(R,E)-3-(4-Chloro-2-((2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



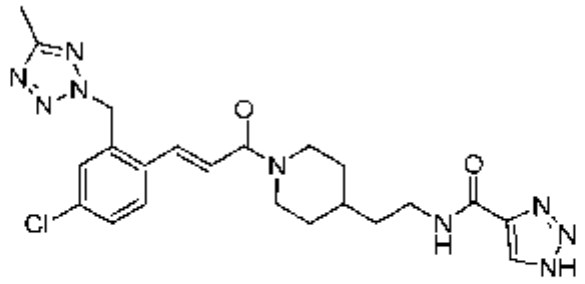
The title compound was prepared by a similar method to Example 41, step 2 from (R)-1-(4-(4-Fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (Intermediate GA) and 5-(2-bromo-5-chlorobenzyl)-2-methyl-2H-tetrazole (Intermediate M);
LC MS: Rt 0.88 min; MS m/z 469.5, 471.6 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

Example 144:
(R,E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



The title compound was prepared by a similar method to Example 41, step 2 from 3-(2-bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazole (Intermediate N) and (R)-1-(4-(4-Fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one (Intermediate GA);
LCMS: Rt 0.90 min; MS m/z 469.5, 471.5 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

Example 145:
(E)-N-(2-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide



Step 1: (E)-tert-Butyl (2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl) acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)carbamate
To a solution of tert-butyl 2-(piperidin-4-yl)ethylcarbamate (500 mg, 2.190 mmol), ((E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (600 mg, 2.2 mmol) and DIPEA (1.5 ml, 8.6 mmol) in DCM (20 ml) was added T3P®, 50% solution in EtOAc (2.5 ml, 4.3 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. Further T3P®, 50% solution in EtOAc (0.25 ml, 0.43 mmol) was added and the mixture stirred for 1 hour at room temperature. The mixture was diluted with DCM and washed with 2M NaOH aqueous solution. The DCM layer was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo.The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with 25-100% EtOAc in iso-hexanes to afford the title compound (1.03 g).
LC-MS: Rt = 1.23 mins; [M+H]+ 489.3 and 491.5 Method 2minLowpHv01
Step 2: (E)-1-(4-(2-Aminoethyl)piperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one
A solution of (E)-tert-butyl (2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl) acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)carbamate (Example 145, step 1)(550 mg, 1.13 mmol) in TFA (5 ml, 65 mmol) in DCM (5 ml) was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was removed in vacuo. The residue was re-dissolved in DCM and washed with 2M NaOH solution. The DCM layer was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to afford the title compound (428 mg).
LC-MS: Rt = 0.70 mins; [M+H]+389.3 and 391.3; Method 2minLowpHv01

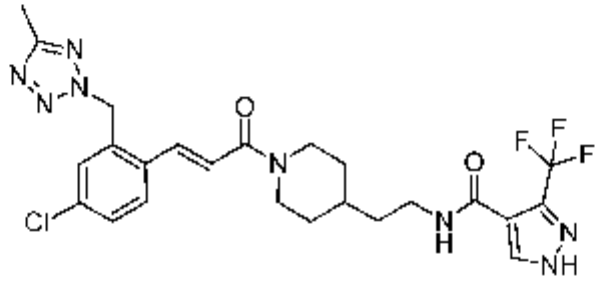
Step 3: (E)-N-(2-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide

To a solution of (E)-1-(4-(2-aminoethyl)piperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one (Example 145, step 2)(53 mg, 0.136 mmol), DIPEA (0.095 ml, 0.545 mmol) and 1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (17 mg, 0.150 mmol) in DMF (2 ml) was added T3P®, 50% solution in EtOAc (0.159 ml, 0.273 mmol). The resultant mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Water (0.5 ml) was added and the mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by reverse phase preparative HPLC to afford the the title compound.

LC-MS: Rt 1.01 mins; [M+H]+ 484.6 Method 2minLowpHv01

Example 146:

(E)-N-(2-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide

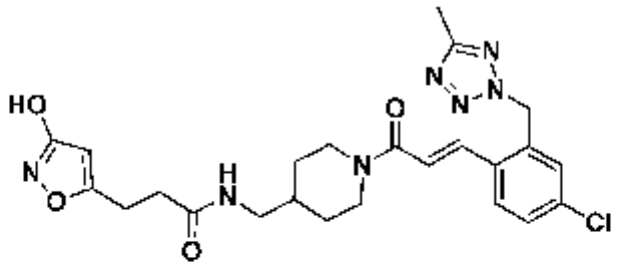


Example 146 was prepared by a similar method to that of Example 145 from (E)-1-(4-(2-aminoethyl)piperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one (Example 145, step 2) and the commercially available acid.

LC-MS: Rt 1.10 mins; MS m/z 551.6 (M+H)+; Method 2minLowpHv01

Example 147:

(E)-N-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propanamide



Step 1: *tert*-Butyl 4-((3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propanamido)methyl)piperidine-1-carboxylate

To a solution of 3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propanoic acid (300 mg, 1.9 mmol) in DMF (7 mL) was added DIPEA (0.667 mL, 3.8 mmol) followed by COMU (1-[(1-(cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneaminooxy) dimethylaminomorpholino)] uronium hexafluorophosphate) (981 mg, 2.3 mmol) and the resulting mixture stirred 5 mins, then 1-BOC-4-(aminomethyl)piperidine (409 mg, 1.9 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. The solution was concentrated in vacuo and the residue suspended in 0.2M aqueous HCl (200 ml). This was extracted with EtOAc (2 x 100 ml). The extracts were dried (MgSO4) and concentrated. The residue was dissolved in DCM (100 ml) and treated with 2M NaOH (50 ml). The mixture was stirred vigorously overnight. The mixture was acidified with citric acid and the organics removed, dried (MgSO4) and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with 25-100% EtOAc in iso-hexane to afford the title compound;

LCMS Rt = 0.91 mins; [M+H]+ 354.5 Method 2minLowpHv01

Step 2: 3-(3-Hydroxyisoxazol-5-yl)-N-(piperidin-4-ylmethyl)propanamide

To a solution of tert-butyl 4-((3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propanamido)methyl)piperidine-1-carboxylate (Example 147, step1)(539 mg, 1.525 mmol) in EtOAc (15 mL) was added 4N HCl in dioxane (15 ml, 60.0 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 hrs. The mixture was concentrated in vacuo to afford the title compound;

LC-MS: Rt = 0.58 mins; [M+H]+ 254.5; Method 2minLowpHv01

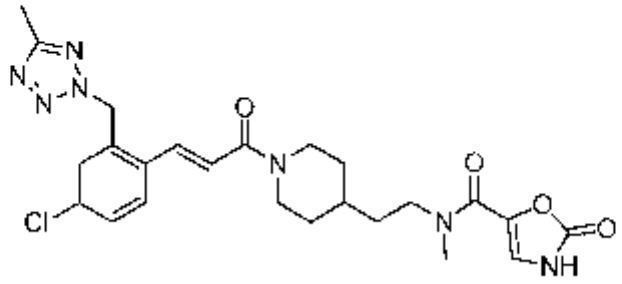
Step 3: (E)-N-((1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propanamide

To a solution of (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (96 mg, 0.345 mmol) and 3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)-N-(piperidin-4-ylmethyl)propanamide (Example 147, step 2)(100 mg, 0.345 mmol) in DMF (2 mL) was added DIPEA (0.241 mL, 1.380 mmol) and 50% T3P® in DMF (0.403 mL, 0.690 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. DIPEA (0.241 mL, 1.380 mmol) and 50% T3P® in DMF (0.403 mL, 0.690 mmol) were added. The solution was stirred at room temperature for 7 hrs, The solution was concentrated in vacuo and diluted with water (10 ml). This was extracted with EtOAc (2 x 50 ml). The extracts were dried (MgSO4) and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with [1% AcOH in EtOAc]/iso-hexanes to afford the title compound.

LCMS: Rt = 0.96 mins; [M+H]+ 514.5 and 516.4; Method 2minLowpHv01

Example 148:

(E)-N-(2-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-N-methyl-2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxamide



Step 1: 2-Oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxylic acid

To a solution of ethyl 2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxylate (300 mg, 1.91 mmol) in THF (5 ml,) was added a solution of $LiOH.H_2O$ (176 mg, 4.2 mmol) in water (5 ml). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. A solution of $LiOH.H_2O$ (88 mg, 2.1 mmol) in water (1 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature for an additional 90 mins. A further portion of $LiOH.H_2O$ (88 mg, 2.1 mmol) in water (1 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo. To the residue was added 4M HCl in dioxane (6 ml, 24 mmol). The solvent was removed in vacuo to afford the title compound.

LC-MS: Rt = 0.26 mins; [M-H]-128.4; Method 2minLowpHv01

Step 2: Benzyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate

To a solution of tert-butyl 2-(piperidin-4-yl)ethylcarbamate (2.965 g, 12.99 mmol) and DIPEA (9.07 ml, 51.9 mmol) in DCM (60 ml) was added a solution of benzyl chloroformate (2.326 g, 13.63 mmol) in DCM (15 ml). The resultant solution was stirred at room temperature overnight. The mixture was partitioned between water and diluted with DCM. The DCM layer was separated and concentrated in vacuo to afford the title compound;

LC-MS: Rt 1.32 mins; [M+H]+ 363.7; Method 2minLowpHv01

Step 3: Benzyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate

To a suspension of sodium hydride, 60% dispersion in mineral oil (0.225 g, 5.62 mmol) in DMF (10 ml) at 0°C was added benzyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate (Example 148. step 2)(1.018 g, 2.81 mmol) as a solution in DMF (12 ml). The mixture was stirred at 0°C for 20 minutes and the resulting mixture was treated with a solution of methyl iodide (0.439 mL, 7.02 mmol) in DMF (3 ml). The resultant mixture was stirred at 0°C and then allowed to gradually warm overnight to room temperature. Water was added and the resulting mixture extracted with DCM. The DCM extracts were washed 3 times with water and concentrated in vacuo to afford the title compound;

LC-MS: Rt 1.32 mins; $[M+H]^+$ 363.7; Method 2minLowpHv01

Step 4: *tert*-Butyl methyl(2-(piperidin-4-yl)ethyl)carbamate

To a solution of benzyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)piperidine-1-carboxylate (Example 148. step 3) (1.08 g, 2.87 mmol) in EtOH (25 mL) was added

Pearlman's catalyst (palladium hydroxide, Pd 20% on carbon, nominally 50% water, 0.242 g, 0.861 mmol) and ammonium formate (1.809 g, 28.7 mmol). The resultant mixture was heated at refluxfor 1 hour. The mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite® and the filter pad washed with DCM. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was partitioned between 1M K_2CO_3 solution and DCM. the DCM layer separated and concentrated in vacuo to afford the title compound.

Step 5: (E)-tert-butyl (2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl) acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)(methyl)carbamate

To a solution of (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (0.854 g, 3.07 mmol), tert-butyl methyl(2-(piperidin-4-yl)ethyl)carbamate (tert-butyl methyl(2-(piperidin-4-yl)ethyl)carbamate (Example 148, step 4) (0.743 g, 3.07 mmol) and DIPEA (2.142 mL, 12.26 mmol) in DMF (30 ml) was added T3P®, 50% solution in EtOAc (3.58 mL, 6.13 mmol). The resultant mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The mixture was partitioned between DCM and 1M sodium carbonate solution. The DCM layer was separated and washed with twice with water. The DCM extracts were concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with EtOAc/iso-hexanes to afford the title compound.

LC-MS: Rt = 1.36 mins; [M+H]+ 503.4; Method 2minLowpHv01

Step 6: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-(methylamino)ethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

4M HCl in dioxane (20 ml, 80 mmol) was added to (E)-tert-butyl (2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)(methyl)carbamate (0.754 g, 1.499 mmol) in methanol (10 ml) and the mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo. The residue was redissolved in DCM and washed with 1M sodium carbonate solution. The DCM layer was separated and the aqueous layer extracted with DCM. The combined DCM extracts were concentrated in vacuo to afford the title compound;

LC-MS Rt = 0.73 mins; [M+H]+; 403.2 and 405.3 Method 2minLowpHv01

Step 7: (E)-N-(2-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) piperidin-4-yl)ethyl)-N-methyl-2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxamide

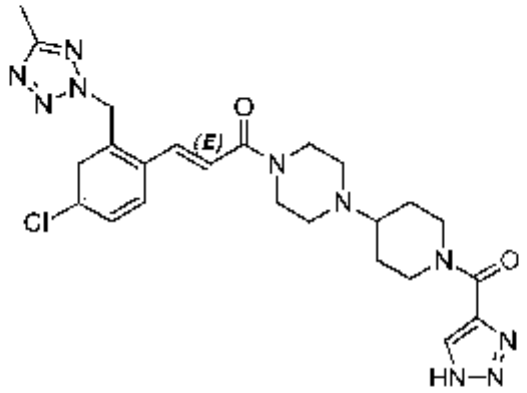
To a mixture of (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-(methyl amino)ethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (Example 148, step 6) (74 mg, 0.184 mmol), DIPEA (0.257 mL, 1.469 mmol) and 2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxylic acid (Example 148, step 1), (0.2 M solution in DMF 2.75 mL, 0.551 mmol) in DMF (2 ml) was added T3P®, 50% solution in EtOAc (0.429 mL, 0.735 mmol). The resultant mixture was stirred at room temperature overnight. T3P®, 50% solution in EtOAc (0.429 mL, 0.735 mmol) and DIPEA (0.257 mL, 1.469 mmol) were added to the mixture, as well as further DMF (5 ml). The

mixture was stirred at room temperature for 4 hours. 50% solution in EtOAc (0.429 mL, 0.735 mmol), DIPEA (0.257 mL, 1.469 mmol) and DMF (2 ml) were added to the mixture and stirred overnight. Water (1 ml) was added and solvent was removed in vacuo. The residue was partitioned between DCM and water anf the DCM layer was separated. The aqueous layer was further extracted with DCM and the combined organic extracts were concentrated in vacuo. The residue was purified by reverse phase preparative HPLC to afford the the title compound;

LC-MS Rt 1.01 mins; [M+H]+ 514.3; Method 2minLowpHv01

Example 149:

(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-Triazole-4-carbonyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-tert-butyl 4-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) piperazin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

To a solution of tert-butyl 4-(piperazin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (2.954 g, 10.97 mmol), DIPEA ((7.66 ml, 43.9 mmol) and (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl) acrylic acid (Intermediate A) (3.21 g, 11.51 mmol) in DMF (60 ml) was added T3P®. 50% solution in EtOAc (12.80 ml, 21.93 mmol). The resultant mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was partitioned between 1M sodium carbonate solution and DCM, the DCM layer separated. The DCM layer was washed with water (3x) and concentrated in vacuo to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.84 mins; [M+H]+ 530.3; Method 2minLowpHv01

Step 2: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one dihydrochloride

4M HCl in dioxane (40 ml, 160 mmol) was added to (E)-tert-butyl 4-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperazin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

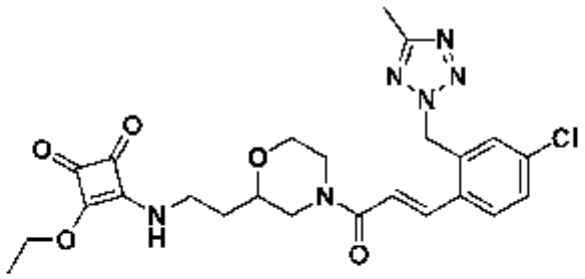
(Example 149, step 1) The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours and the solvent was removed in vacuo to afford the title compound as a dihydrochloride salt;
LC-MS: Rt 0.54 mins; [M+H]+; 430.2 Method 2minLowpHv01

Step 3: (E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-Triazole-4-carbonyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one trifluoroacetate

To a mixture of (E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one, dihydrochloride salt (Example 149, step 2)(130 mg, 0.259 mmol), DIPEA (0.316 ml, 1.810 mmol) and 1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (38.0 mg, 0.336 mmol) in DMF (1.5 ml) was added T3P®, 50% solution in EtOAc (0.302 ml, 0.517 mmol). The resultant mixture was stirred at room temperature over the weekend. Water (0.5 ml) was added and the solvent removed in vacuo. The residue was purified by reverse phase preparative HPLC to afford the title compound as the trifluoroacetate salt;
LC-MS: Rt 0.87 mins; MS m/z 525.3 (M+H)+; Method 2minLowpHv02

Example 150:

(E)-3-((2-(4-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)morpholin-2-yl)ethyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione



Step 1: (E)-tert-Butyl (2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) morpholin-2-yl)ethyl)carbamate

To ((E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (968 mg, 3.47 mmol) in DMF (20 ml) was added t-butyl (2-morpholin-2-ylethyl)carbamate (800 mg, 3.47 mmol) and DIPEA (1.820 ml, 10.42 mmol) followed by 50% T3P® in DMF (4.06 ml, 6.95 mmol). The yellow solution that formed immediately was stirred at room temperature overnight. The resulting mixture was concentrated in vacuo and the residue diluted with water (50 ml). This was extracted with EtOAc (2 x 100 ml). The extracts were treated with MgSO4 and ~5 g silica. After filtration, the filtrate was concentrated to give an orange gum. This was dried at 50°C under vacuum for 2 hrs to give (E)-tert-butyl (2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) morpholin-2-yl)ethyl)carbamate (1.46 g).

LC-MS: Rt = 1.22 mins; m/z 491.3 and 493.3 [M+H]+ for Cl isotopes; Method 2minLowpHv01.

Step 2: (E)-1-(2-(2-Aminoethyl)morpholino)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one

(E)-tert-butyl (2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) morpholin-2-yl)ethyl)carbamate (0.73 g, 1.487 mmol) and TFA (4.6 ml, 60 mmol) in DCM (5 ml) were stirred at ambient temperature for 1 hr. The reaction mixture was diluted with DCM (5 ml) and washed with water, then sat. NaHCO3. The organic layer was dried (MgSO4) and concentrated to give (E)-1-(2-(2-aminoethyl)morpholino)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one (517 mg).

LC-MS: Rt: 0.69 mins; MS m/z 390 [M+H]+; Method 2minLowpH_v01.

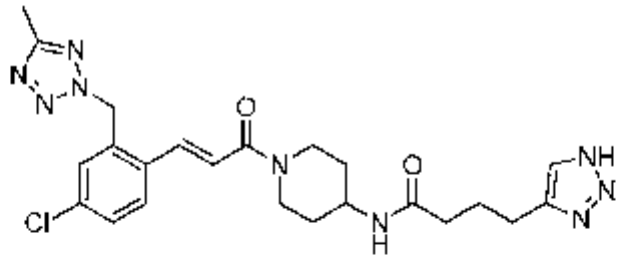
Step 3: (E)-3-((2-(4-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) morpholin-2-yl)ethyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

3,4-Diethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (196 µl, 1.3 mmol) and triethylamine (737 µl, 5.3 mmol) in ethanol (5 ml) was stirred at 40°C for 20 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature and (E)-1-(2-(2-aminoethyl)morpholino)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one (517 mg, 1.323 mmol) was added and stirred at ambient temperature overnight. The mixture was concentrated under pressure and then diluted with EtOAc. The organic layer was washed with water and then dried (MgSO4) and concentrated. The residue was purified by silica chromatography, eluting with 10% EtOH/EtOAc. The product fractions were combined and concentrated to give (E)-3-((2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)morpholin-2-yl)ethyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (10 mg).

LC-MS: Rt: 1.01 mins; MS m/z 515 [M+H]+; Method 2minLowpH_v01.

Example 151:

(E)-N-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanamide



Step 1: 4-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanoic acid

Copper (II) acetate (385 mg, 2.118 mmol) and sodium L-ascorbate (837 mg, 4.24 mmol) were added to a solution of benzyl azide (2.82 ml, 21.18 mmol) in a mixture of t-butanol (212 ml) and water (212 ml). Hex-5-ynoic acid (2.337 ml, 21.18 mmol) was added and the reaction stirred over the weekend. Sodium chloride and EtOAc (~100 ml) were added. The phases were separated and the aqueous extracted with ethyl acetate. The organic portion was combined, dried over MgSO4 , filtered and concentrated in vacuo to afford the title compound;

LCMS Rt = 0.81 mins [M+H]+ 246.5; Method 2minlowpHv01

Step 2: 4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)Butanoic acid

A solution of 4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanoic acid (Example 151, step1) (5.3396g, 21.77mmol) in EtOH (435ml) was hydrogenated using the H-Cube at 60°C, 30 bar pressure. The reaction was concentrated in vacuo to afford the title compound;

LCMS Rt = 0.33 mins [M+H]+156.2 ; Method 2minLowpHv01

Step 3: (E)-*tert*-Butyl (1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl) piperidin-4-yl)carbamate

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate A) (500mg, 1.794mmol) and *tert*-butyl piperidin-4-ylcarbamate (359mg, 1.794 mmol) were combined in DMF (9ml). DIPEA (1.253ml, 7.18mmol) was added followed by 50% T3P® solution in DMF (2.095ml, 3.59mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with EtOAc (100mL) and the resulting solution washed with 10% citric acid solution, bicarbonate solution and brine. The solution was dried (MgSO4) filtered and concentrated in vacuo to afford the title compound;

LCMS Rt = 1.15 mins; [M+H-100]+; Method 2minLowpHv01

Step 4: (E)-1-(4-Aminopiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one

4M HCl in dioxane (4.46ml, 17.83mmol) was added to a solution of (E)-tert-butyl (1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)carbamate (Example 151, step 3) (822mg, 1.783mmol) in DCM (5ml) and the reaction mixture stirred for 3hr. The reaction was concentrated in vacuo and the residue solubilised in a minimal volume of MeOH and applied to 10g Isolute ®SCX-2 cartridge pre-wetted with MeOH. The cartridge was washed with MeOH and eluted with 7M ammonia in MeOH. The eluent was concentrated in vacuo to afford the title compound;

LCMS Rt = 0.65 mins [M+H]+ 361.4; Method 2minLowpHv01

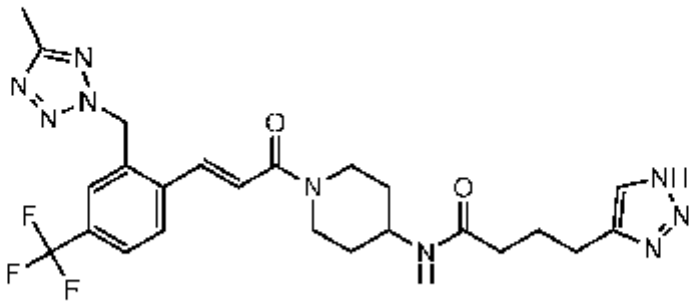
Step 5: (E)-N-(1-(3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanamide

(E)-1-(4-Aminopiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one (Example 151, step 4) (100 mg, 0.227 mmol) and 4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanoic

acid (Example 151, step 2) (43 mg, 0.277 mmol) were dissolved in DMF (1.5 ml). DIPEA (194 ul, 1.109 mmol) was added followed by 50% T3P® in DMF (324 ul, 0.554 mmol) and the resulting mixture stirred for 2 days. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 10% citric acid, dried (MgSO4), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by reverse phase preparative HPLC to afford the the title compound:
LCMS Rt = 0.97 mins [M+H]+ ; 498.4 ;Method 2minlowpHv01

Example 152:

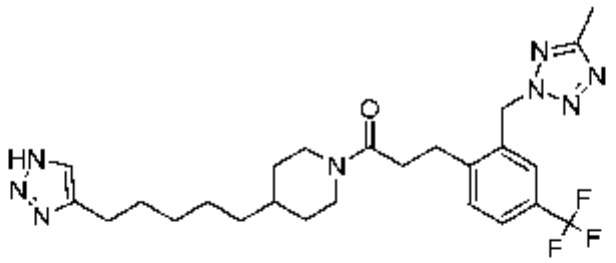
(E)-N-(1-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl) piperidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanamide



Step 1: (E)-N-(1-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl) piperidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanamide
The title compound was prepared using a similar method to Example 151, step 5 using (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) and 4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanoic acid (Example 151, step 2)
LCMS Rt = 1.06 mins; [M+H]+532.4; Method 2minLowpHv03

Example 153:

1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)pentyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one



Step 1: *tert*-Butyl 4-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperidine-1-carboxylate

To N-BOC-4-piperidinemethanol (2 g, 9.29 mmol) in DCM (10 mL) at 0°C (ice-bath) was added triethylamine (1.424 mL, 10.22 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (0.8 mL, 10.2 mmol). The ice bath was removed and the resulting suspension was stirred and allowed to warm to room temperature over 1 hr. The suspension was diluted with DCM (50 ml) and washed with water (20 ml). The organic portion was dried (MgSO4), treated with 10 g silica and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound as a tan oil (2.57 g);

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (2H, dq), 1.48 (9H, s), 1.72-1.80 (2H, m), 1.88-2.0 (1H, m), 2.73 (2H, t), 3.04 (3H, s), 4.10 (2H, d), 4.14-4.23 (2H, m).

Step 2: *tert*-Butyl 4-(iodomethyl)piperidine-1-carboxylate

To *tert*-butyl 4-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperidine-1-carboxylate (2.57 g, 8.8 mmol) in acetone (60 mL) was added sodium iodide (2.63 g, 17.5 mmol). The yellow solution formed was heated at reflux overnight. The resulting orange suspension formed was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue partitioned between DCM (100 ml) and water (20 ml). The organic portion was dried (MgSO4) and treated with silica (10 g). This was filtered and the filtrate concentrated to give the title compound as an orange oil (2.19 g);

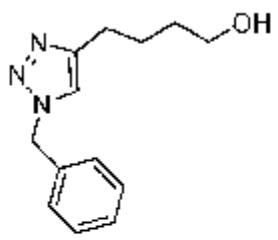
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (2H, dq), 1.48 (9H, s), 1.57-1.70 (1H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.73 (2H, t), 3.12 (2H, d), 4.10-4.20 (2H, m).

Step 3: ((1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)methyl)triphenylphosphonium

To *tert*-butyl 4-(iodomethyl)piperidine-1-carboxylate (3.44 g, 10.58 mmol) in DMF (20 mL) was added triphenylphosphine (4.16 g, 15.9 mmol) and the mixture heated at 90°C overnight. The resulting mixture was cooled and the solvent removed in vacuo to give a viscous oil. This was dissolved in DCM (20 ml) and applied to a 125 g silica cartridge, which was eluted with 0-10% MeOH/DCM. The product fractions were combined and concentrated to give 4.7 g of crystalline material. The material was stirred with diethyl ether overnight, then filtered and dried under vacuum at 40°C to afford the title compound as a yellow white solid (3.6 g);

LCMS: Rt = 1.04 mins; MS m/z 460.4 [M]+; Method 2minLowpHv03

Step 4: 4-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol



To 5-hexyn-1-ol (1.47 g, 15 mmol) in *t*-BuOH (150 ml) and water (150 ml) was added benzyl azide (2 g, 15 mmol) and copper (II) acetate (0.273 g, 1.5 mmol). Sodium L-ascorbate (0.60 g, 3.00 mmol) was added and the resulting suspension was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated to half volume in vacuo, then treated with solid NaCl and extracted with EtOAc (2 x 200 ml). The organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated to give a gum. This was dissolved in MeOH (100 ml) and treated with activated charcoal (5 g). The suspension was warmed to 50°C and then cooled, before being filtered through Celite® (filter material). The filtrate was concentrated to give the title compound (2.86 g) as a solid.

LCMS: Rt = 0.88 mins; MS m/z 233.1 $[M+2H]^+$; Method 2minLowpHv03

Step 5: 4-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanal

To 4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol (2.6 g, 11.2 mmol) dissolved in DCM (80ml) was added Dess-Martin periodane (4.77 g, 11.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours then quenched with 2.0 M NaOH (100 ml). The organic portion was removed in vacuo. The aqueous phase was washed with DCM (2 x 50 ml) and the combined organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated. Purification by chromatography on silica using a 40g cartridge and 0-100% iso-hexanes/EtOAc gradient as eluent gave the titled compound (1.65 g);

LCMS: Rt = 0.86 mins; MS m/z 230.2 $[M+H]^+$; Method 2minLowpHv03

Step 6: (E)-*tert*-Butyl 4-(5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate

To ((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)methyl)triphenylphosphonium iodide (1.8g, 3.1 mmol) in THF (10 ml) was added 1.6 M n-butyllithium in hexanes (3.83 mL, 6.1 mmol) dropwise at -78°C. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 mins, then re-cooled to -78°C and 4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanal (0.703 g, 3.06 mmol) in THF (5 ml) was added. The yellow solution formed was allowed to stir at room temperature for 6 hrs. The suspension was quenched with NH_4Cl solution (100 ml) and extracted with EtOAc (2 x 100 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated.The residue was purified on silica eluting with 0-100% EtOAc/iso-hexanes to give the title compound (854 mg).

LC-MS: Rt 1.63 mins; MS m/z 411.4 $[M+H]^+$; Method 2minLowpHv03

Step 7: *tert*-Butyl 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentyl)piperidine-1-carboxylate

(E)-*tert*-Butyl 4-(5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pent-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (854mg, 2.080 mmol) was dissolved in EtOH (40 ml) and flow-hydrogenated using an H-Cube® using 10% Pd on carbon at 30 bar and 70°C, for 2 hrs. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless oil (635 mg);

LC-MS Rt 1.37 mins; MS m/z 323.6 [M+H]+; Method 2minLowPHv03

Step 8: 4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)pentyl)piperidine

To *tert*-butyl 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentyl)piperidine-1-carboxylate (635mg, 1.9 mmol) in EtOAc (10 ml) was added 4N HCl in dioxane (7.4 ml, 29.5 mmol) and the solution stirred at room temperature for 1.5 hrs. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give the title compound as white gum (510 mg);

LC-MS: Rt 0.59 mins; MS m/z 223.3 [M+H]+; Method 2minLowPHv03

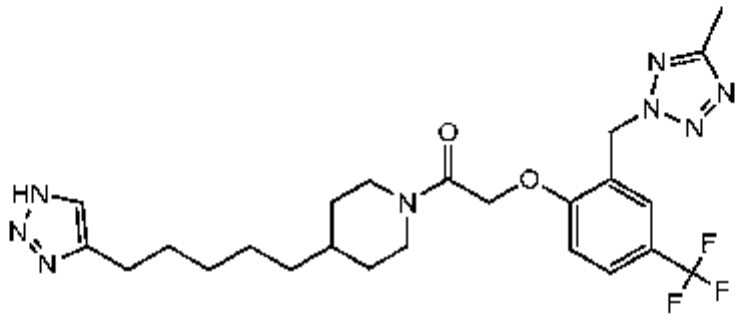
Step 9: 1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)pentyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one

To 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentyl)piperidine (100 mg, 0.386 mmol) and 3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) propanoic acid (Intermediate AF)(121 mg, 0.386 mmol) suspended in EtOAc (10 ml) was added triethylamine (0.215 ml, 1.546 mmol) with stirring. After 5 minutes T3P® 50% in EtOAc (0.299 ml, 0.502 mmol) was added and the reaction mixture stirred at ambient temperature for 5 hrs. The resulting mixture was diluted with EtOAc (100ml) and washed with 10% citric acid solution (100 ml), brine (100 ml) and saturated solution of sodium bicarbonate (100ml). The organic portion was dried (MgSO4), filtered and concentrated in vacuo. The crude material was purified by chromatography on silica eluting with 0-100% [10%MeOH-EtOAc]/iso-hexanes to give the title compound (110 mg);

LC-MS: Rt 1.36 mins; MS m/z 519.5 [M+H]+; Method 2minLowPHv03

Example 154:

1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)pentyl)piperidin-1-yl)-2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethanone



Step 1: 1-(4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)pentyl)piperidin-1-yl)-2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethanone

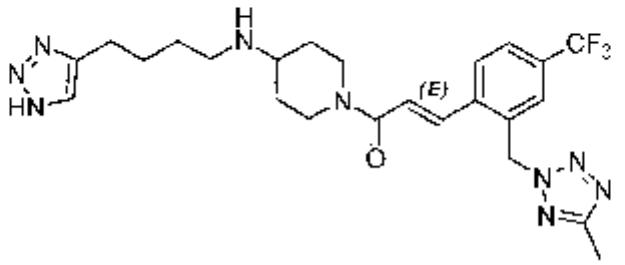
To 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentyl)piperidine (Example 153 step 8) (100 mg, 0.386 mmol) and 2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)acetic acid (Example 36 step 6) (122 mg, 0.386 mmol) suspended in EtOAc (10 ml) was added triethylamine

(0.215 ml, 1.546 mmol) with stirring. DMF (3 ml) was added to aid solubility. After 5 minutes T3P® 50% in EtOAc (0.299 ml, 0.502 mmol) was added and the reaction mixture stirred for 4 hours. The resultingmixture was diluted with EtOAc (50ml) and washed with a 10% citric acid solution (30 ml), brine (30 ml), a saturated solution of sodium bicarbonate and then dried (MgSO4) before being concentrated in vacuo. The crude material was purified by chromatography on silica eluting with 0-100% [10%MeOH-EtOAc]/iso-hexanes to afford the title compound (160mg);

LC-MS: Rt 1.30 mins; MS m/z 521.6 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

Example 155:

(E)-1-(4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)butyl)amino)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



Step 1: (E)-*tert*-Butyl (1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl) phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)carbamate

To 4-(BOC-amino)piperidine (257 mg, 1.3 mmol) and (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid (Intermediate AB) (400 mg, 1.3 mmol) in DMF (7 ml) was added DIPEA (0.67 ml, 3.84 mmol) and 50% T3P® in EtOAc (1.53 ml, 2.56 mmol). The solution was stirred at room temperature for 2 hrs, then concentrated in vacuo. The crude residue was dissolved in diethyl ether (200 ml) and washed with water (2 x 50 ml) and brine (20 ml). The organic extracts were dried (MgSO4) and concentrated in vacuo to give the title compound as a yellow/white solid (536 mg);

LC-MS: Rt = 1.44 mins; MS m/z 395.4 [M+H-BOC]+; Method 2minLowpHv03

Step 2: (E)-1-(4-Aminopiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

To (E)-*tert*-butyl (1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl) piperidin-4-yl)carbamate (536 mg, 1.1 mmol) in EtOAc (10 ml) was added 4N HCl in dioxane (8.1 mL, 32.5 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature for 3 hrs. The mixture was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between EtOAc (100 ml) and 1N NaOH (50 ml). The organic portion was dried (MgSO4) and concentrated to give a gum. The residue was suspended in MeOH/DCM and dry loaded onto silica (10 g).

This was applied to a 20 g silica cartridge which was eluted with 0-10% MeOH/DCM containing 1% aqueous 880 ammonia. The product fractions were combined and concentrated to give the title compound as a gum (314 mg).

LC-MS: Rt = 0.77 mins; MS m/z 395.5 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

Step 3: 1-(Azidomethyl)-4-methoxybenzene

To 4-methoxybenzyl chloride (8.5 mL, 62.8 mmol) in DMF (40 ml) was added sodium azide. The reaction mixture was diluted with ether (400 ml) and washed with water (2 x 200 mL) and brine (20 ml). The organic layers were dried (MgSO4) and then carefully concentrated (water bath temp 20°C) behind a blast shield. The title compound was obtained as a clear oil (11 g);

NMR (400 MHz, d6-DMSO): d 4.36 (2H, s), 6.96 (2H, d), 7.32 (2H, d).

Step 4: 4-(1-(4-Methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol

To 5-hexynol (1.2 g, 12.3 mmol) in *t*-BuOH (120 ml) and water (150 ml) was added 1-(azidomethyl)-4-methoxybenzene (2 g, 12.3 mmol) and copper (II) acetate (0.223 g, 1.23 mmol). Sodium L-ascorbate (0.486 g, 2.5 mmol) was adde and the white suspension was stirred at room temperature for 3 hrs, then concentrated to half volume. NaCl was added and the precipitate formed was extracted with EtOAc (2 x 100 ml). The organic portion was dried (MgSO4) and concentrated. The solid was triturated with iso-hexanes, then filtered and dried. The title compound was isolated as a tan solid (3.10 g);

LC-MS: Rt = 0.90 mins; MS m/z 262.5 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

Step 5: 4-(1-(4-Methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanal

To 4-(1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol (1 g, 3.8 mmol) in DCM (40 ml) was added Dess-Martin periodinane (1.62 g, 3.8 mmol). The pale blue/green solution formed was stirred at room temperature for 2 hrs when quenched with 1N NaOH solution (40 ml) and extracted with DCM (2 x 50 ml). The extracts were dried (MgSO4) and concentrated to give the title compound as a white solid (775 mg).

LC-MS: Rt = 0.84 mins; MS m/z 260.2 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

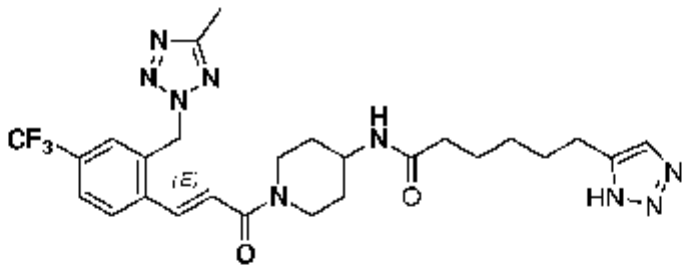
Step 6: (E)-1-(4-((4-(1-(4-Methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butyl)amino)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

To 4-(1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanal (206 mg, 0.8 mmol) and (E)-1-(4-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one (314 mg, 0.8 mmol) in DCM (10 ml) was added sodium triacetoxyborohydride (337 mg, 1.59 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with 1N NaOH (30 ml) and extracted with DCM (2 x 50 ml). The extracts were dried (MgSO4) and concentrated.

The residue was loaded onto a 24 g silica cartridge in DCM and eluted with 0-20% MeOH containing 1% aqueous 880 NH_3/DCM. The product fractions were combined and concentrated to give the title compound as a gum (283 mg);
LC-MS: Rt = 0.98 mins; MS m/z 638.6 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

Step 7: (E)-1-(4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)butyl)amino)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one
To (E)-1-(4-((4-(1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butyl)amino)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one (280 mg, 0.44 mmol) in MeCN (5 ml) and water (0.5 ml) was added ceric ammonium nitrate (963 mg, 1.76 mmol). The orange solution formed was stirred at room temperature for 3hrs. The solution was quenched with $NaHCO_3$ solution (50 ml) and the resulting suspension extracted with EtOAc (2 x 100 ml), dried (MgSO4) and concentrated. The residue was dissolved in MeCN (3 ml) and water (300 ul) then ceric ammonium nitrate (963 mg, 1.756 mmol) was added. The orange solution was stirred at room temperature overnight. The solution was diluted with saturated sodium bicarbonate solution (50 ml) and extracted with EtOAc (2 x 100 ml) then dried (MgSO4) and concentrated. The residue was dissolved in DCM. This was applied to a 12 g silica cartridge which was eluted with 0-20% MeOH containing 1% aqueous 880 NH3/DCM. The product fractions were combined and concentrated to give a gum. This was dissolved in MeOH and treated with 2N HCl in ether (1 ml). After concentration, the residue was suspended in ether and this stirred at room temperature overnight. The resulting solid was collected by filtration and dried at 40°C under vacuum overnight. The title compound was isolated as the hydrochloride salt (82 mg);
LC-MS: Rt = 0.84 mins; MS m/z 518.5 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

Example 156:
(E)-N-(1-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl) piperidin-4-yl)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)hexanamide



Step 1: 6-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexan-1-ol
To 7-octyn-1-ol (2.75 g, 21.6 mmol) in t-BuOH (150 ml) and water (150 mL) was added (azidomethyl)benzene, (2.88 g, 21.6 mmol) followed by copper (II) acetate, (0.39 g, 2.2

mmol). Sodium L-ascorbate, (0.858 g, 4.3 mmol) was then added. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. The t-BuOH solvent was removed under vacuum and solid sodium chloride was then added followed by EtOAc (100ml). The layers were separated and the aqueous washed with a further portion of EtOAc (100ml). The organic portions were combined, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the title compound as a solid (5.58 g);

LC-MS: Rt 1.04 mins; MS m/z 260.2 [M+H]+; Method 2minLowPHv03

Step 2: 6-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic acid

6-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexan-1-ol (1 g, 3.86 mmol), sodium periodate (3.30 g, 15.4 mmol) and ruthenium trichloride (0.016 g, 0.077 mmol) were mixed in water (4.3 ml), ethyl acetate (4.3 ml) and acetonitrile (4.3 ml) to give a green suspension. The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was filtered through Celite® and the filtrate concentrated. This was applied to an Isolute® Si-TMT resin cartridge and washed through with EtOAc and concentrated under reduced pressure to give the title compound (729 mg).

Step 3: 6-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)hexanoic acid

6-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexanoic acid (300 mg, 1.1 mmol) and 10% Pd/C (117 mg) was suspended acetic acid (20 mL) and hydrogenated at a pressure of 30 bar at 70°C overnight. The reaction mixture was diluted with water and filtered. The filter cake was washed with EtOAc and the combined filtrates concentrated under vacuum to give the title compound;

LC-MS: Rt 0.73 mins; m/z 183 [M] +; Method 2minLowpH_v01.

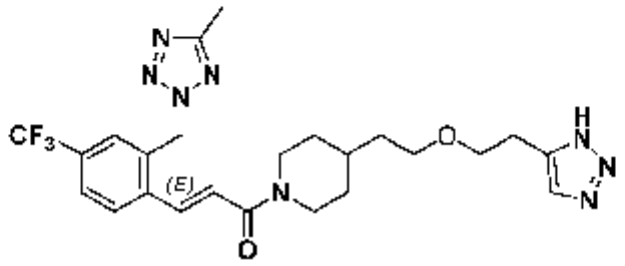
Step 4: (E)-N-(1-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl)piperidin-4-yl)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)hexanamide

To (E)-1-(4-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl) phenyl)prop-2-en-1-one (Example 155, step 2) (108 mg, 0.27 mmol) and 6-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)hexanoic acid (50 mg, 0.27 mmol) in EtOAc (1 ml) was added triethylamine (114 µl, 0.82 mmol) and T3P® (376 µl, 0.41 mmol). The mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was diluted with $NaHCO_3$ solution (20 ml) and extracted with EtOAc (2 x 50 ml). The extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was dissolved in DMSO at a concentration of 100 mg/ml. This was purified using mass directed HPLC, using an XSelect CSH Prep C18 column, 30 x 100 mm, 5 um and 30-70% MeCN/0.1% aqueous TFA as eluent. The product fractions were collected and concentrated to give the title compound (6.8 mg).

LC-MS: Rt 1.12 mins, m/z 560.6 $[M+H]^+$; Method 2minLowpHv03

Example 157:

(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-Triazol-5-yl)ethoxy)ethyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one



Step 1: *tert*-Butyl 4-(2-(but-3-yn-1-yloxy)ethyl)piperidine-1-carboxylate

But-3-yn-1-ol (72 mg, 1.03 mmol) was dissolved in THF (3.5 ml). Sodium hydride (61.6 mg, 1.54 mmol) was added to the reaction and this was stirred for 30 mins. *tert*-Butyl 4-(2-bromoethyl)piperidine-1-carboxylate (300 mg, 1.03 mmol) was added and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was quenched with methanol and water, then concentrated under reduced pressure. The aqueous solution remaining was extracted with DCM (2 x 20 ml) and the combined organics dried (MgSO4) and concentrated to give the title compound (182 mg);

LC-MS: Rt 1.12 mins, m/z 560.6 $[M+H]^+$; Method 2minLowpHv03

Step 2: (4-(2-(2-(Piperidin-4-yl)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl pivalate

To chloromethyl pivalate (18.22 g, 121 mmol) suspended in water (25 ml) was added sodium azide (11.8 g, 182 mmol) and the mixture stirred at 90°C overnight. The reaction was cooled and the organic layer was separated and filtered through a pad of MgSO4 to yield crude azidomethyl pivalate as a clear liquid (15.9 g). This was used without further purification.Tert-butyl 4-(2-(but-3-yn-1-yloxy)ethyl)piperidine-1-carboxylate (182 mg, 0.65 mmol), azidomethyl pivalate (102 mg, 0.65 mmol) and copper (II) acetate (2.4 mg, 0.013 mmol) were dissolved in in *tert*-butanol (1 ml) and water (1 ml) to give a solution. This was treated with sodium L-ascorbate (26mg, 0.13 mmol) and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was concentrated to remove the t-BuOH, saturated with NaCl and extracted with EtOAc (2 x 20 ml). The extracts were dried (MgSO4) and concentrated. The residue (54 mg) was dissolved in 1,4-dioxane (0.5 ml). 4N HCl in dioxane (31 µl, 0.12 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for an hour. The mixture was concentrated to give the title compound as the hydrochloride salt (42 mg);

LC-MS: Rt 0.78 mins; MS m/z 338 [M+H]+: Method 2minLowpHv03

Step 3: (E)-(5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acryloyl)piperidin-4-yl)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl pivalate

(5-(2-(2-(Piperidin-4-yl)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl pivalate hydrochloride (42 mg, 0.13 mmol) and (E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl) acrylic acid (Intermediate AB) (39 mg, 0.13 mmol) in EtOAc (0.5 ml) were treated with 50% T3P® in ethyl acetate (110 µl, 0.19 mmol) and triethylamine (35 µl, 0.25 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was diluted with $NaHCO_3$ solution (10 ml) and extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The organic portion was dried (MgSO4) and concentrated. The residue was dissolved in DMSO at a concentration of 100 mg/ml. This was purified using mass directed HPLC, using an XSelect CSH Prep C18 column, 30 x 100 mm, 5 um and 40-80% MeCN/0.1% aqueous TFA as eluent. The product fractions were collected and concentrated to give the title compound (35 mg):

LC-MS: Rt 1.46 mins, MS m/z 633.5 [M+H]+, Method 2minLowpHv03

Step 4: (E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-Triazol-5-yl)ethoxy)ethyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

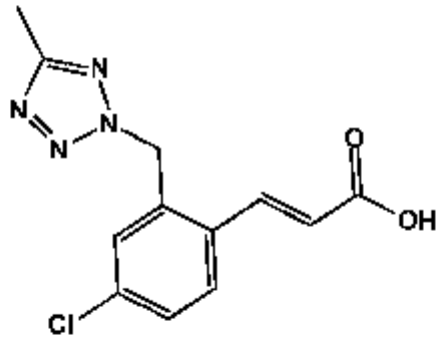
(E)-(5-(2-(2-(1-(3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl) piperidin-4-yl)ethoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl pivalate (35 mg, 0.06 mmol) in EtOH(200 µl) was treated with sodium hydroxide (83 µl, 0.17 mmol) to give a yellow solution. The reaction was stirred for 4 hrs at room temperature. The reaction mixture was concentrated and diluted with ethyl acetate (10 ml) and water (1 ml). The organic portion was dried (MgSO4) and concentrated to give the title compound as a gum (3.4 mg).

LC-MS: Rt 1.48 mins, MS m/z 517.4 [M-H], Method 2minLowpHv03.

Preparation of Intermediates

Intermediate A

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid



Step 1: 2-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole

5-Methyl-2H-tetrazole (77 g, 913 mmol) was placed in a flask with dry DMF (400 mL) at 0°C using an ice bath. Potassium carbonate (168 g, 1217 mmol) was added portionwise followed by dropwise addition of 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-chlorobenzene (173 g, 608 mmol) in DMF (400 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was poured into water and the resulting suspension was collected by filtration. The solid was triturated with iso-hexane and the undissolved solid was removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure giving a white solid which was suspended in water and stirred overnight. The product was filtered and washed with water to afford the title compound;

LCMS: Rt 1.15 mins; MS m/z 289.0 [M+H]+; 2minLowpHv01

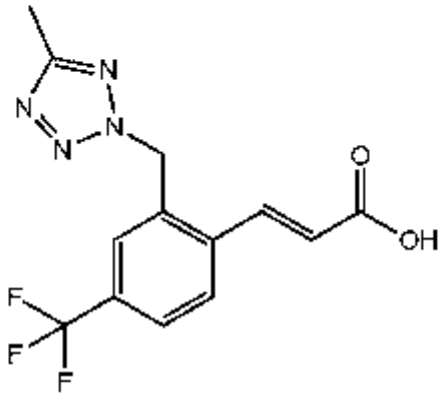
Step 2: (E)-Ethyl 3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylate

2-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole (step 1) (15 g, 52.2 mmol), tri-o-tolylphosphine (0.794 g, 2.61 mmol) and triethylamine (10.56 g, 104 mmol) were placed in a flask with dry, degassed DMF (80 mL). Ethyl acrylate (7.83 g, 78 mmol) was added followed by palladium diacetate (0.586 g, 2.61 mmol) and the reaction mixture was stirred at 100°C overnight. The mixture was allowed to cool and diluted with EtOAc (150 mL) and filtered to remove any precipitated palladium (also some insoluble salts). The reaction mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. When ~75% of the solvent was removed, a solid precipitated out which was filtered collected by filtration and dried to afford the title compound as a white solid;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.51 (1H, d of d), 6.59 (1H, d), 6.09 (2H, s), 4.20 (2H, q), 2.41 (3H, s), 1.26 (3H, t),

Step 3: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid
(E)-Ethyl 3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylate (8.75g, 28.5mmol) was placed in a flask with EtOH (100mL). 2M NaOH (57.1mL, 114mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The ethanol was removed *in vacuo* and the reaction mixture was acidified with 2M HCl. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water and dried to afford the title compound as a white solid;
LCMS: Rt 0.99 mins; MS m/z 279.2 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

Intermediate AB
(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid



Step 1: 2-(2-Bromo-5-(trifluoromethyl)benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole.
To a stirred solution of 5-methyl-2H-tetrazole (19.44 g, 231 mmol) in DMF (154 mL) at 10°C under N_2 was added K_2CO_3 (42.6 g, 308 mmol). The resulting suspension was cooled to -2°C (ice salt bath) and a solution of 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-(trifluoromethyl)benzene (49 g, 154 mmol) in DMF (66 mL) was added dropwise over 30 mins keeping the internal T below 5 °C. On complete addition, the mixture was allowed to warm to room temperature and the resulting white suspension stirred overnight. Water (400 mL) was added slowly to the mixture which was then extracted with EtOAc (2 x 500 mL). The combined organic extracts were washed with brine (500 mL), dried (MgSO4) and concentrated in vacuo to yield a colourless oil. On standing a white crystalline solid formed which was suspended in a colourless oil. Iso-hexane (150 mL) was added and the resulting slurry was filtered and washed with iso-hexane (2 x 50 mL). The filtrate was concentrated in vacuo to yield a colourless oil. Purification of the oil by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound;
LCMS: Rt 1.30 mins; MS m/z 321.3 [M+H]+; Method 2minLowpHv03
Step 2: (E)-Ethyl 3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylate

To a stirred solution of 2-(2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole (step 1) (17 g, 52.9 mmol) in DMF (76 mL) was added tri-o-tolylphosphine (0.806 g, 2.65 mmol) and triethylamine (14.76 mL, 106 mmol). The solution was de-gassed by bubbling N_2 through for 20 mins. $Pd(OAc)_2$ (0.594 g, 2.65 mmol) and ethyl acrylate (8.66 mL, 79 mmol) were added and the reaction mixture heated to 90 °C under N_2. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between water (150 mL) and EtOAc (250 mL). The phases were separated and the aqueous phase extracted with more EtOAc (250 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 250 mL), dried (MgSO4) and concentrated in vacuo to yield the title compound as an orange oil;

LCMS: Rt 1.38 mins; MS m/z 341.5 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

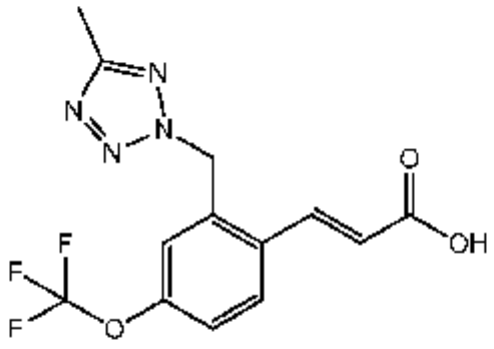
Step 3: (E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid

To a stirred solution of crude (E)-ethyl 3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylate (step 2) (18.02 g, assume 53.0 mmol) in EtOH (212 mL) was added 2M NaOH (79 mL, 159 mmol) slowly. The resulting orange solution stirred at room temperature overnight. The resulting mixture was concentrated in vacuo to a volume of 100 ml and then filtered. 5M HCl (38 mL) was added slowly to adjust the pH to 2 whereupon a solid started to crystallise out of solution. The mixture was stirred at room temperature for 2 h to allow full crystallisation. The resulting slurry was filtered, washing the filter cake with 50% aq. EtOH (2 x 20 mL). The solid was dried in vacuo at 40 °C overnight to afford the title compound;

LCMS: Rt 1.14 mins; MS m/z 313.4[M+H]+; Method 2minLowpHv03

Intermediate AC

(E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylic acid



Step 1: 1-Bromo-2-(bromomethyl)-4-(trifluoromethoxy)benzene

To a stirred solution of 1-bromo-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)benzene (commercially available) (0.125 mL, 0.784 mmol) in t-butyl acetate (3.921 mL) was added NBS (147 mg, 0.823 mmol) and the suspension was stirred at room temperature for 5 min. To the

suspension was added 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile) (6.44 mg, 0.039 mmol) and the reaction mixture was heated to 80 °C for 1 hour, then was cooled to 70 °C and left overnight. The reaction was quenched by addition of sat. $NaHCO_3$ (2 mL) and EtOAc (1 mL). The organic layer was separated, washed with sat. $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give the title compound which was used in the next step without further purification.

Step 2: 2-(2-Bromo-5-(trifluoromethoxy)benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate AB step 1 by replacing 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-(trifluoromethyl)benzene with 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-(trifluoro methoxy)benzene;

LCMS: Rt 1.33 mins; MS m/z 339.1[M+H]+; Method 2minLowpHv03

Step 3: (E)-Ethyl 3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylate

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate AB step 2 by replacing 2-(2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole with 2-(2-bromo-5-(trifluoromethoxy) benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole (step 2);

LCMS: Rt 1.43 mins; MS m/z 357.3 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

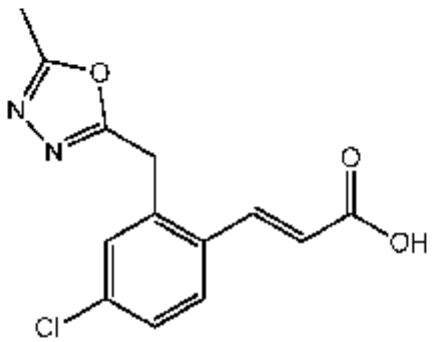
Step 4: (E)-3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylic acid

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate AB step 3 by replacing (E)-ethyl 3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylate with (E)-ethyl 3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylate (step 3);

LCMS: Rt 1.20 mins; MS m/z 327.1[M+H]+; Method 2minLowpHv03

Intermediate AD

(E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid



Step 1: 2-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole

This following procedure was carried out according to Augustine et. al., Tetrahedron, 2009, 9989-9996.

To a stirred solution of 2-bromo-5-chlorophenylacetic acid (commercially available) (500 mg, 2.004 mmol) and acetohydrazide (148 mg, 2.004 mmol) in EtOAc (4mL) under N_2 was added Et_3N (0.556 mL, 4.01 mmol). The resulting mixture was cooled to 10 °C and T3P® (50% in EtOAc) (1.535 mL, 2.61 mmol) was added dropwise over 10 mins keeping internal T below 15 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for 1 h, the mixture was diluted with water (2 mL) and filtered, washing with water (2 mL) and EtOAc (2 x 2 mL). The resulting solid was dried in vacuo at 40 °C for 2 h and then slurried in EtOAc (4 mL). Et3N (0.556 mL, 4.01 mmol) was added followed by T3P® (1.76 mL, 1.5 eq.) and the mixture was heated to reflux overnight. Further triethylamine (0.28 mL, 1 eq.) and T3P® (1.18 mL, 1 eq.) were added and heating at reflux continued for a total of 40 h. After cooling to room temperature, EtOAc (10 mL) was added and the mixture washed with water (10 mL), sat. $NaHCO_3$ (10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL), dried (MgSO4) and concentrated in vacuo to yield the title compound as a white solid;

LCMS: Rt 1.05 mins; MS m/z 289.3 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

Step 2: (E)-Ethyl 3-(4-chloro-2-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylate

A solution of 2-(2-bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (5 g, 17.39 mmol), tri-o-tolylphosphine (0.265 g, 0.869 mmol) and triethylamine (4.85 mL, 34.8 mmol) in DMF (25 mL) was de-gassed by bubbling N_2 through the solution for 20 minutes. Ethyl acrylate (2.84 mL, 26.1 mmol) and $Pd(OAc)_2$ (0.195 g, 0.869 mmol) were added and the mixture was heated under N_2 to 100 °C. After 1 h, the mixture was cooled to room temperature and water (50 mL) was added slowly causing a brown slurry to form. The further cooling overnight, the resulting solid was collected by filtration, washing the solid with (3 x 20 mL) and drying in vacuo at 40°C for 2 h to afford the title compound;

LCMS: Rt 1.14 mins; MS m/z 307.5/309.5 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

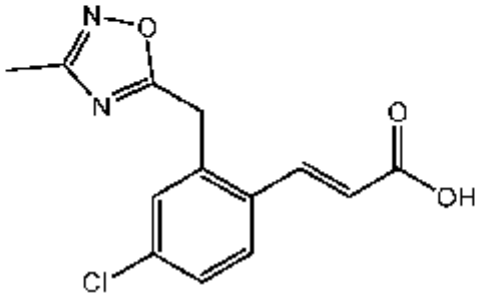
Step 3: (E)-3-(4-Chloro-2-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid

To a stirred suspension of (E)-ethyl 3-(4-chloro-2-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl) acrylate (step 2) (5.34 g, 17.4 mmol) in EtOH (69.6 mL) was added 2M NaOH (43.5 mL, 87 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The EtOH was removed under reduced pressure and the aqueous slurry was extracted with TBME (2 x 40 mL) and then acidified by addition of 2M HCl (42 mL) to pH 3. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (MgSO4) and concentrated in vacuo to yield the title compound as a pale yellow solid;

LCMS: Rt 0.91 mins; MS m/z 377.5[M-H]-: Method 2minLowpHv01

Intermediate AE

(E)-3-(4-Chloro-2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)phenyl)acrylic acid

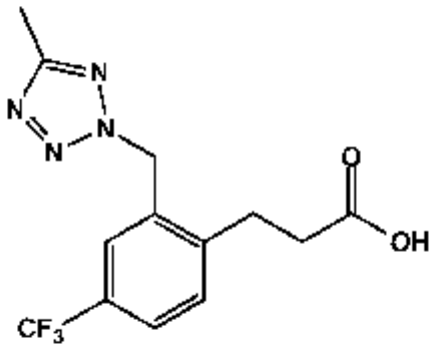


The title compound was prepared by a similar method to Intermediate AD by replacing acetohydrazide (step 1) with acetamide oxime;

LCMS: Rt 1.00 mins; MS m/z 277.1 [M-H]-: Method 2minLowpHv01

Intermediate AF

3-(2-((5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoic acid

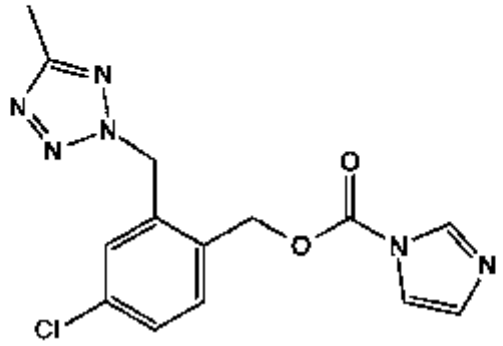


The title compound was prepared by a similar method to Intermediate A by replacing ethyl acrylate (step 2) with acrolein diethylacetal (Aldrich);

LCMS: Rt 1.12 mins; MS m/z 315.5 [M-H]-: Method 2minLowpHv01

Intermediate AG

4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 1H-imidazole-1-carboxylate



Step 1: Methyl 4-chloro-2-methylbenzoate

4-Chloro-2-methylbenzoic acid (25 g, 147 mmol) was placed in a flask with dry MeOH (250 mL). Concentrated sulfuric acid (15.62 mL, 293 mmol) was added slowly to the suspension and the mixture was heated at reflux overnight. The solvent was removed in vacuo and the mixture was partitioned between EtOAc and 1M NaOH. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo to give the title compound as a light golden oil;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d of d), 3.82 (3H,s), 2.50 (3H, s).

Step 2: Methyl 2-(bromomethyl)-4-chlorobenzoate

Methyl 4-chloro-2-methylbenzoate (25.7 g, 139 mmol) was placed in a flask with t-butyl acetate (400 mL). NBS (32.2 g, 181 mmol) was added followed by AIBN (1.14 g, 6.96 mmol) and the mixture was stirred at 90°C overnight. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with 19:1 iso-hexane: EtOAc . The resulting material was triturated in a minimal volume of ice cold iso-hexane and filtered to afford the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.57 (1H, d of d), 5.01 (2H, s), 3.89 (3H,s).

Step 3: Methyl 4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzoate

Methyl 2-(bromomethyl)-4-chlorobenzoate (step 2)(15 g, 56.9 mmol) was placed in a flask with dry DMF (100 mL) and cooled (ice-bath). 5-Methyl-2H-tetrazole (7.18 g, 85 mmol) was added followed by potassium carbonate (15.73 g, 114 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane: EtOAc afforded the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (1H, d), 7.63 (1H, d of d), 7.43 (1H, d), 6.18 (2H, s), 3.80 (3H,s), 2.43 (3H, s).

Step 4: 4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzoic acid

Methyl 4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzoate (step 3) (5.50 g, 20.62 mmol) was placed in a flask with MeOH (100 mL). 2M NaOH (51.6 mL, 103 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight.The MeOH was removed in vacuo and the mixture was acidified with 2M HCl. The resulting solid was filtered, washed with water and dried to give the title compound as a white solid;

LCMS: Rt 0.95 mins; MS m/z 253.4 [M+H]+; 2minLowpHv01

Step 5: (4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)methanol

4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzoic acid (step 4)(3.00 g, 11.87 mmol) was placed in a flask with THF (50 mL). Borane tetrahydrofuran complex (1M in THF) (29.7 mL, 29.7 mmol) was added slowly and the reaction mixture was stirred at 50°C for 2 hours. The reaction was quenched carefully with 2M HCl and stirrred for 30 minutes The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/EtOAc to afford the title compound;

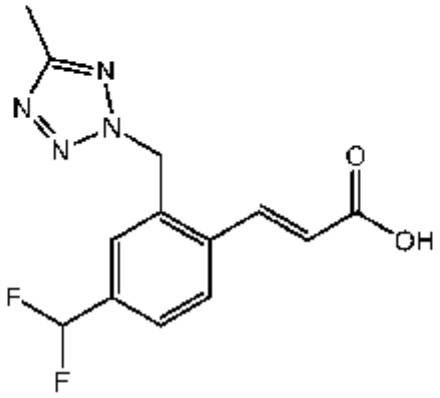
LCMS: Rt 0.88 mins; MS m/z 239.4 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

Step 6: 4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 1H-imidazole-1-carboxylate

(4-Chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)methanol (step 5)(200 mg, 0.838 mmol) was placed in a flask with DMF (4 mL). CDI (204 mg, 1.26 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The resulting mixture was used as a stock solution of 4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 1H-imidazole-1-carboxylate in DMF and no further analysis was carried out.

Intermediate AH

(E)-3-(4-(Difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid



Step 1: 1-Bromo-4-(difluoromethyl)-2-methylbenzene

DeoxoFluor® (bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride) (12.60 mL, 34.2 mmol) was added to a solution of 4-bromo-3-methylbenzaldehyde (4 g, 20.10 mmol) in DCM (12 mL) and the resulting mixture was stirred for 18 h at room temperature. The reaction was quenched with water and the pH adjusted to 8-9 with saturated sodium bicarbonate solution. The mixture was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 50% ethyl acetate in iso-hexane. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a colourless oil;

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.63 (1H. d), 7.39 (1H, d), 7.20 (1H, d of d), 6.60 (1H, t), 2.49 (3H,s).

Step 2: 1-Bromo-2-(bromomethyl)-4-(difluoromethyl)benzene

A degassed solution of 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-(difluoromethyl)benzene (step1) (4 g. 18.10 mmol) and NBS (3.86 g, 21.72 mmol) in a mixture of acetonitrile (81 mL) and acetic acid (34.6 mL) was pumped though a photochemical flow reactor and irradiated with a 125W medium pressure mercury lamp. The resulting solution was concentrated in vacuo and dissolved in DCM (500 mL). The solution was washed with saturated sodium bicarbonate solution (200 mL), saturated sodium thiosulfate solution (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give a the title compound as a brown oil;

LC MS Rt 1.45 mins; MS m/z [M-H]$^-$ 296.8, Method 2minLowpH

Step 3: 2-(2-Bromo-5-(difluoromethyl)benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole,

5-Methyl-2H-tetrazole (2.060 g, 24.51 mmol) was added to a mixture of 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-(difluoromethyl)benzene (step 2) (4.9 g, 16.34 mmol) and potassium carbonate (4.52 g, 32.7 mmol) in DMF (50 mL) and the resulting mixture stirred for 18 h at room temperature. The reaction was poured into water (500 mL) and extracted with ether (3 x 250 mL). The combined organic solutions were washed with water (100 mL), brine (100

mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate. The product fractions were combined and concentrated in vacuo to give the title compound as a clear oil;

LC MS Rt 1.24 min; MS m/z $[M+H]^+$ 303.1, 305.1, Method 2minLowpHv03

Step 4: (E)-Ethyl 3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylate

Degassed DMF (5 mL) was added to a mixture of 2-(2-bromo-5-(difluoromethyl)benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole (step 3) (500 mg, 1.650 mmol), palladium acetate (9.26 mg, 0.041 mmol) and tri(o-tolyl)phosphine (25.1 mg, 0.082 mmol). Ethyl acrylate (0.270 mL, 2.474 mmol) was then added followed by triethylamine (0.460 mL, 3.30 mmol) and the resulting mixture heated at 90°C for 18 h. The reaction was diluted with water (30 mL) and extracted with diethyl ether (3x25 mL). The combined organic solutions were washed with water (2 x 20 mL), brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a white solid;

LC MS Rt 1.30 min; MS m/z $[M+H]^+$ 323.3, Method 2minLowpHv03

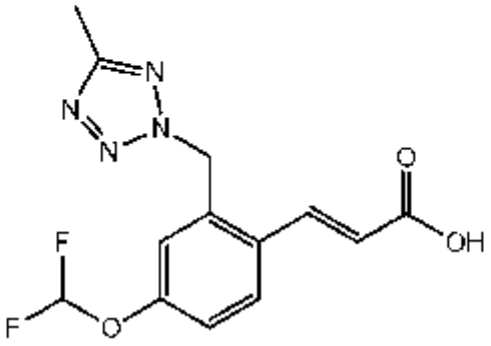
Step 5: (E)-3-(4-(Difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid

A solution of lithium hydroxide (149 mg, 6.21 mmol) in water (5.00 mL) was added to a solution of (E)-ethyl 3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylate (step 4) (500 mg, 1.551 mmol) in THF (5 mL) and the resulting mixture stirred for 18 h at room temperature. The reaction was concentrated to 5 mL and the pH adjusted to pH1 with 2M hydrochloric acid. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3x20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound as a light yellow solid;

LC MS Rt 1.03 min; MS m/z $[M+H]^+$ 295.2, Method 2minLowpHv03

Intermediate AI

(E)-3-(4-(Difluoromethoxy)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid



Step 1: 1-Bromo-4-(difluoromethoxy)-2-methylbenzene

Potassium hydroxide (9.00 g, 160 mmol) was added to a solution of 4-bromo-3-methylphenol (1.5 g, 8.02 mmol) in acetonitrile (40 mL) and water (40.0 mL) and the solution cooled to -78°C. The mixture was warmed to 0 °C and diethyl (bromodifluoromethyl)phosphonate (2.85 mL, 16.04 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min then allowed to warm to room temperature and stirred for a further 1 h. The reaction was diluted with ethyl acetate (5 mL) and the aqueous layer was separated. The organic solution was washed with water (5 mL) , dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound as a clear oil;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (1H, d), 7.04 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 6.50 (1H, t), 2.42 (3H, s)

Step 2: 1-Bromo-2-(bromomethyl)-4-(difluoromethoxy)benzene

A degassed solution of 1-bromo-4-(difluoromethoxy)-2-methylbenzene (step 1) (4 g, 18.10 mmol) and NBS (1.279 g, 7.19 mmol) in a mixture of acetonitrile (26.7 mL) and acetic acid (11.46 mL) was pumped though a photochemical flow reactor and irradiated with a 125W medium pressure mercury lamp. The resulting solution was concentrated in vacuo and dissolved in ethyl acetate (500 mL). The solution was washed with saturated sodium bicarbonate solution (200 mL), saturated sodium thiosulfate solution (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give a the title compound as a brown oil:

LC-MS: RT 1.41 mins; $[M+H]^+$ 314, 316 Method 2minLowpH

Step 3: 2-(2-Bromo-5-(difluoromethoxy)benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole,

5-Methyl-1H-tetrazole (0.373 g, 4.43 mmol) and potassium carbonate (0.612 g, 4.43 mmol) were added to a solution of 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-(difluoromethoxy)benzene (step 2) (1.4 g, 4.43 mmol) in DMF (10 mL). The suspension was stirred at room temperature for 2 h and left standing over the weekend. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed once with water and once with brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo.

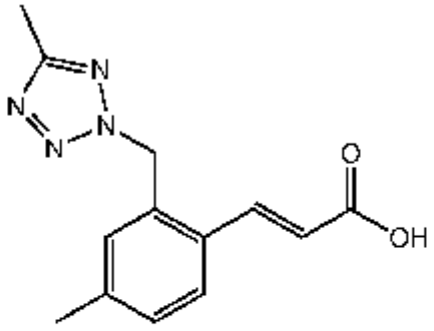
Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a yellow oil;
LC MS Rt 1.26 mins; $[M+H]^+$ 319.1 321.1: Method2minLowpHv03

Step 4: (E)-Ethyl 3-(4-(difluoromethoxy)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylate
Ethyl acrylate (0.179 mL, 1.645 mmol) and palladium acetate (12.31 mg, 0.055 mmol) were added to a degassed solution of 2-(2-bromo-5-(difluoromethoxy)benzyl)-5-methyl-2H-tetrazole (step 3) (350 mg, 1.097 mmol), tri-o-tolylphosphine (16.69 mg, 0.055 mmol) and triethylamine (0.306 mL, 2.194 mmol) in DMF (3 mL) and the resulting mixture heated to 100 °C for 4 h. The reaction mixture was poured into water (20 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and filtered through 2g of 2,4,6-trimercaptotriazine silica. The filtrate was concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a colourless oil;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.27 (1H, s), 7.26 (1H, d), 6.54 (1H, d), 6.07 (2H, s), 4.95 (2H, q), 2.42 (3H, s), 1.26 (3H, t).

Step 5: (E)-3-(4-(Difluoromethoxy)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid
2M Sodium hydroxide solution (1.005 mL, 2.010 mmol) was added to a solution of (E)-ethyl 3-(4-(difluoromethoxy)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylate in ethanol (3 mL). The mixture was briefly warmed and stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in water (5 mL) and acidified with 2M hydrochloric acid. Ethyl acetate (10 mL) was added and the layers were separated. The organic solution was dried over magensium sulfate , filtered and concentrated in vacuo to give the title compound as a white solid;
LC MS Rt 1.10 mins; $[M+H]^+$ 311.2 2minLowpHv03

Intermediate AJ

(E)-3-(4-Methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid



Step 1: (2-Bromo-5-methylphenyl)methanol

A solution of borane THF complex 1M in THF (13.95 mL, 13.95 mmol) was added dropwise to a solution of 2-bromo-5-methylbenzoic acid (1 g, 4.65 mmol) in THF (20 mL) at 0°C. The resulting mixture was stirred for 30 min at 0°C then allowed to warm to room temperature and stirred for 18h. The reaction was quenched with methanol followed by 2M hydrochloric acid. The resulting mixture was stirred for 30 min and extracted with ethyl acetate (3x25 mL). The combined organic solutions were washed with water (25 mL), brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to the title compound as a white solid; LC MS Rt 1.13 min; MS m/z $[M-18+H]^+$ 183.1, 185.1. Method 2minLowpHv03.

Step 2: 1-Bromo-2-(bromomethyl)-4-methylbenzene

Triphenylphosphine (1565 mg, 5.97 mmol) was added to a solution of (2-bromo-5-methylphenyl)methanol (step 1) (800 mg, 3.98 mmol) and hexabromoacetone (1057 mg, 1.989 mmol) in MeCN (20 mL) and the mixture stirred for 2 h at room temperature. The reaction was concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to 20% ethyl acetate in iso-hexane. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a colourless oil;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.00 (1H, d), 4.59 (2H, s), 2.34 (3H, s)

Step 3: 2-(2-Bromo-5-methylbenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole,

5-Methyl-2H-tetrazole (430 mg, 5.11 mmol) was added to a mixture of 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-methylbenzene (step 2) (900 mg, 3.41 mmol) and potassium carbonate (942 mg, 6.82 mmol) in DMF (10 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 18 h.The reaction was poured into water (100 mL) and extracted with ether (3 x 50 mL). The combined organic solutions were washed with water (50 mL), brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a colourless oil;

LC MS Rt 1.28min; MS m/z $[M+H]^+$ 267.1, 269.1, Method 2minLowpHv03

Step 4: (E)-Ethyl 3-(4-methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylate

DMF (3 mL) was added to a mixture of 2-(2-bromo-5-methylbenzyl)-5-methyl-2H-tetrazole (step 3) (250 mg, 0.936 mmol), palladium acetate (5.25 mg, 0.023 mmol) and tri(o-tolyl)phosphine (14.24 mg, 0.047 mmol). Ethyl acrylate (0.153 mL, 1.404 mmol) was then added followed by triethylamine (0.261 mL, 1.872 mmol) and the resulting mixture heated at 90°C for 18 h. The reaction was diluted with water (30 mL) and extracted with ether (3x25 mL). The combined organic solutions were washed with water (2 x 20 mL), brine (20 mL),

dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of iso-hexane to ethyl acetate. The product fractions were combined and evaporated in vacuo to give the title compound as a white solid;

LC MS Rt 1.33 min; MS m/z $[M+H]^+$ 287.2, Method 2minLowpHv03

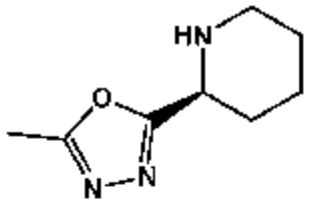
Step 5: (E)-3-(4-Methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylic acid

1M Sodium hydroxide solution (0.880 mL, 0.880 mmol) was added to a solution of (E)-ethyl 3-(4-methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acrylate (step 4) (63 mg, 0.220 mmol) in THF (1 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 18 h. The reaction was concentrated to 1 mL and acidified with 1M hydrochloric acid. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x10 mL). The combined organic solutions were washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered and and concentrated in vacuo to give the title compound as a colourless gum;

LC MS 1.03 min; MS m/z $[M+H]^+$ 259.5, Method 2minLowpHv03

Intermediate B

(S)-2-Methyl-5-(piperidin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole



Step 1: (S)-tert-Butyl 2-(2-acetylhydrazinecarbonyl)piperidine-1-carboxylate

(S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidine-2-carboxylic acid (2.00 g, 7.53 mmol) and acetohydrazide (0.681 g, 8.28 mmol) were placed in a flask with EtOAc (10 mL). DIPEA (3.94 mL, 22.58 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in EtOAc) (6.59 mL, 11.29 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed in vacuo and the crude residue was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/EtOAc to afford the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (2H, d), 4.59 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.88 (3H, s), 1.58 (3H, m), 1.39 (9H, 2), 1.30 (2H, m).

Step 2: (S)-tert-Butyl 2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

(S)-tert-Butyl 2-(2-acetylhydrazinecarbonyl)piperidine-1-carboxylate (step 1) (2.00 g, 7.01 mmol) was placed in a flask with DCM (75 mL). DIPEA (7.35 mL, 42.1 mmol) was added followed by PS-PPh_3 (5.13 g, 10.51 mmol) and hexachloroethane (4.98 g, 21.03 mmol). After stirring at at 45°C for 4 hours, the PS-PPh_3 was removed by filtration and washed with

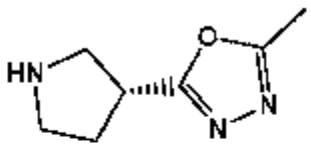
DCM. The filtrate was partitioned between DCM and water. The organic phase was washed with 1M HCl, water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/ (EtOAc:MeOH 10:1). The product fractions were combined and the solvent was removed in vacuo to give a colourless oil which slowly crystallised to afford the title compound;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5.42 (1H, m), 3.89 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.12 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.41 (9H, 2), 1.38 (2H, m).

Step 3: (S)-2-Methyl-5-(piperidin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole

(S)-tert-Butyl 2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (step 2) (500 mg, 1.87 mmol) was placed in a flask with DCM (2 mL). TFA (1.44 mL, 18.7 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in acetonitrile (10 mL) and treated with MP-carbonate (2 g, ~2.5 mmol/g loading, macroporous polymer supported hydrogen carbonate). After swirling for 10 minutes the pH was tested to ensure all the TFA had been neutralised. The resin was filtered off and the solvent was removed in vacuo to afford the title compound. No further purification.

Intermediate BA

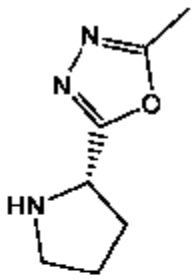
(R)-2-Methyl-5-(pyrrolidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazole



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate B steps 1-3 from (R)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid and acetohydrazide.

Intermediate BB

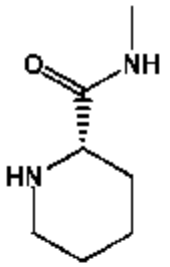
(S)-2-Methyl-5-(pyrrolidin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate B steps 1-3 from Boc-L-Pro-OH and acetohydrazide.

Intermediate BC

(S)-N-Methylpiperidine-2-carboxamide



Step 1: (S)-tert-Butyl 2-(methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

(S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidine-2-carboxylic acid (1.00 g, 4.36 mmol) and methylamine hydrochloride (2.94 g, 43.6 mmol) were placed in a flask with dry DMF (3 mL). DIPEA (3.81 mL, 21.81 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in DMF) (5.09 mL, 8.72 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo to afford the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.69 (1H, s), 4.48 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.60 (3H, d), 2.03 (1H, m), 1.51 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.22 (2H, m).

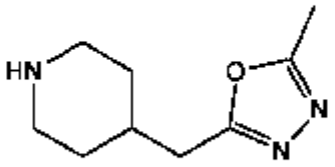
Step 2: (S)-N-Methylpiperidine-2-carboxamide

(S)-tert-Butyl 2-(methylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (step 1)(700 mg, 2.89 mmol) was dissolved in DCM (2 mL).TFA (1.11 mL, 14.44 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed in vacuo to give a colourless oil.

The residue was dissolved in acetonitrile (10 mL) and treated with MP-carbonate (5 g, ~2.5mmol/g loading, macroporous polymer supported hydrogen carbonate). After swirling for 10 minutes the pH was tested to ensure all the TFA had been neutralised. The resin was filtered off and the solvent was removed in vacuo to give the title compound as a white solid. No further purification.

Intermediate BD

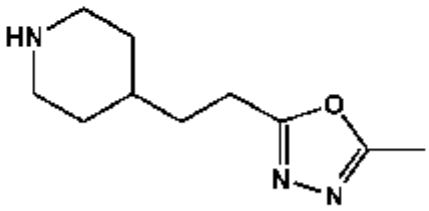
2-Methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate B steps 1-3 from 2-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)acetic acid and acetohydrazide;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (1H, br s), 8.32 (1H, br s), 3.28 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.80 (2H, d), 2.43 (3H, s), 2.03 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.40 (2H, m).

Intermediate BE

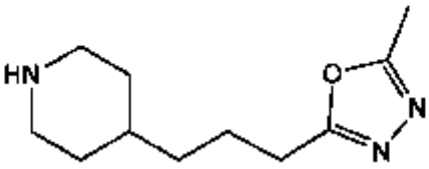
2-Methyl-5-(2-(piperidin-4-yl)ethyl)-1,3,4-oxadiazole



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate B steps 1-3 from 3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)propanoic acid and acetohydrazide:
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.10 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.63 (2H, m), 2.45 (3H, s), 1.72 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.15 (2H, m).

Intermediate BF

2-Methyl-5-(3-(piperidin-4-yl)propyl)-1,3,4-oxadiazole



Step 1: tert-Butyl 4-(4-(2-acetylhydrazinyl)-4-oxobutyl)piperidine-1-carboxylate
4-(1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)butanoic acid (commercially available) (2.00 g, 6.50 mmol) and acetohydrazide (0.588 g, 7.15 mmol) were placed in a flask with EtOAc (10 mL). DIPEA (3.40 mL, 19.49 mmol) was added followed by the slow addition of T3P® (50% in EtOAc) (5.69 mL, 9.75 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by

chromatography on silica eluting with iso-hexane/(EtOAc:MeOH - 10:1) to afford the title compound.

Step 2: tert-Butyl 4-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate

tert-Butyl 4-(4-(2-acetylhydrazinyl)-4-oxobutyl)piperidine-1-carboxylate (step 1)(2.00 g, 6.11 mmol) was placed in a flask with DCM (75mL). DIPEA (6.40 mL, 36.7 mmol) was added followed by PS-PPh_3 (4.36 g, 9.16 mmol) and hexachloroethane (4.34 g, 18.33 mmol). After stirring at at 45°C for 4 hours, the PS-PPh_3 was removed by filtration and washed with DCM. The filtrate was partitioned between DCM and water. The organic phase was washed with 1M HCl, water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/ (EtOAc:MeOH 10:1). The product fractions were combined and the solvent was removed in vacuo to give the title compound;

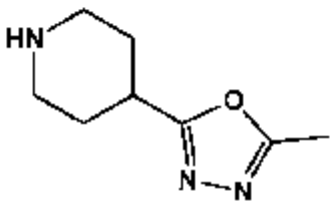
Step 3: 2-Methyl-5-(3-(piperidin-4-yl)propyl)-1,3,4-oxadiazole

tert-Butyl 4-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate (step 2) (530 mg, 1.71 mmol) was placed in a flask with DCM (2 mL). TFA (1.32 mL, 17.13 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in acetonitrile (10 mL) and treated with MP-carbonate (2 g, ~2.5 mmol/g loading, macroporous polymer supported hydrogen carbonate). After swirling for 10 minutes the pH was tested to ensure all the TFA had been neutralised. The resin was filtered off and the solvent was removed in vacuo to afford the title compound. No further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.15 (very broad s), 3.12 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.70 (2H, m), 2.42 (3H, s), 1.70 (4H, m), 1.45 (1H, m), 1.28 (2H, m), 1.12 (2H, m).

Intermediate BG

2-Methyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole



Step 1: tert-Butyl 4-(2-acetylhydrazinecarbonyl)piperidine-1-carboxylate

T3P® (50% in ethyl acetate) (73.2 ml, 124 mmol) was added dropwise to a solution of 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid (commercially available) (30 g, 113 mmol), acetohydrazide (9.20 g, 124 mmol) and DIPEA (59.2 ml, 339 mmol) in EtOAc (500 ml) at 0°C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for

overnight. The solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/(EtOAc:MeOH - 10:1) to afford the title compound.

LCMS :Rt 0.84 min; MS m/z 284 [M-H]-; Method 2minLowpHv03

Step 2: tert-Butyl 4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

SMOPEX®-PPh_3, 1mmol/g (19.3 g, 19.28 mmol) was added to a solution of tert-Butyl 4-(2-acetylhydrazinecarbonyl)piperidine-1-carboxylate (step 1) (5g, 17.52 mmol), hexachloroethane (12.45 g, 52.6 mmol) and DIPEA (3.06 mL, 17.52 mmol) in DCM (50 mL) and the resulting mixture stirred overnight. The mixture was filtered and the resin washed with DCM (3 x 100 mL). The combined filtrate and washings were concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/ EtOAc. The product fractions were combined and the solvent was removed in vacuo to give the title compound;

LC MS: Rt 1.03 min; MS m/z 268.5 [M+H]+; Method 2minLowpHv03

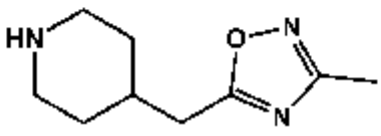
Step 3: 2-Methyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole

TFA (15 mL) was cautiously added to a solution of tert-butyl 4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (step 2)(2.3 g, 8.60 mmol) in DCM (15 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 h.Toluene (30 mL) was added and the mixture was concentrated in vacuo to a form a gum. Ether (100 mL) was added and the mixture stirred rapidly for 1 h. The resulting white solid was collected by filtration, washed with ether (2 x 50mL) and dried to give the title compound as a white solid;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (1H, br s), 8.62 (1H, br s), 3.30 (3H, m), 3.07 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.12 (2H, m), 1.89 (2H, m).

Intermediate BH

3-Methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazole

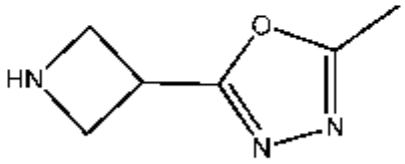


The title compound was prepared by a similar method to Intermediate B steps 1-3 from 2-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)acetic acid and (Z)-N'-hydroxyacetimidamide;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (1H, br s), 8.31 (1H, br s), 3.28 (2H, m), 2.90 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.11 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.41 (2H, m).

Intermediate BI

2-(Azetidin-3-yl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole



Step 1: N'-Acetyl-1-benzhydrylazetidine-3-carbohydrazide

To 1-benzhydrylazetidine-3-carboxylic acid (prepared according to patent US2008/214815 A1, page 73 example 33) in DCM (10 mL) was added acetohydrazide (commercially available) and triethylamine (2.321 mL, 16.65 mmol) followed by T3P® 50% in DMF (2.92 mL, 5.00 mmol) dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. T3P® (50% in DMF) (2.92 mL, 5.00 mmol), was added and the mixture was stirred for a further 1 h. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound as a yellow oil that solidified. The crude product was used in the next step without further purification.

Step 2: 2-(1-Benzhydrylazetidin-3-yl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole

To N'-acetyl-1-benzhydrylazetidine-3-carbohydrazide (554 mg, 1.713 mmol) in DCM (8 mL) was added DIPEA (1.795 mL, 10.28 mmol), polymer bound triphenylphosphine (3 mmol/g loading) (1224 mg, 2.57 mmol) and hexachloroethane (1217 mg, 5.14 mmol). The reaction mixture was heated to 45°C for 4 h. The mixture was left to cool to room temperature and the solution was filtered under vacuum and solvent removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound as a yellow oil;

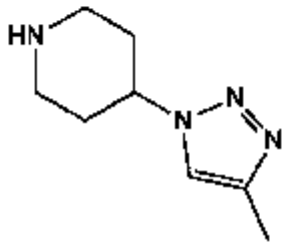
LC-MS: Rt = 0.77 mins; $[M+H]^+$ 306.2, Method 2minLowpH

Step 3: 2-(Azetidin-3-yl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole

To 2-(1-benzhydrylazetidin-3-yl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (186 mg, 0.609 mmol) in ethanol (5 mL) was added $Pd(OH)_2/C$ (10%) (77 mg, 0.055 mmol) and was stirred under a hydrogen atmosphere (4 bar) at room temperature for 18 h. The reaction was filtered through a Celite® cartridge (2.5g) followed by an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure to afford the title compound. The crude product was used in the next step without further purification.

Intermediate C

4-(4-Methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine



Step 1: tert-Butyl 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate

tert-Butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (2.50 g, 12.42 mmol) was placed in a flask with dry THF (25 mL) and cooled using an ice-bath. Triethylamine (2.60 mL, 18.63 mmol) was added followed by the dropwise addition of mesyl chloride (1.16 mL, 14.91 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 3 hours and then partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with 1M HCl, sat. $NaHCO_3$, brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo to give the title compound as an off-white crystalline solid;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.81 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.18 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.40 (9H, s).

Step 2: tert-Butyl 4-(4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate, tert-Butyl 4-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate, tert-Butyl 4-(5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

4-Methyl-1H-1,2,3-triazole (357 mg, 4.30 mmol) was placed in a flask with dry DMF (5 mL). Sodium hydride (186 mg, 4.65 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. tert-Butyl 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (step 1) (1.00 g, 3.58 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 100°C for 4 hours. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/(EtOAc:MeOH - 10:1) to afford:

Product Step 2a: tert-Butyl 4-(4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 (1H, s), 4.60 (1H, m), 3.93 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.03 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.40 (9H, s).

Product Step 2b: tert-Butyl 4-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (1H, s), 4.62 (1H, m), 4.02 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.01 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.42 (9H, s).

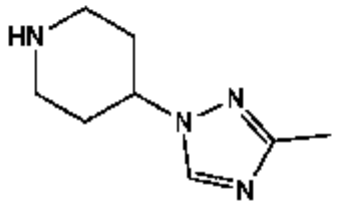
Product Step 2c: tert-Butyl 4-(5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 (1H, s), 4.51 (1H, m), 4.08 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.95 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.42 (9H, s).

Step 3: 4-(4-Methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine

tert-Butyl 4-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (Product step 2b) (120 mg, 0.45 mmol) was placed in a flask with DCM (0.5 mL). TFA (0.347 mL, 4.51 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours.The solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in acetonitrile (5 mL) and treated with MP-carbonate (1 g, ~2.5 mmol/g loading, macroporous polymer supported hydrogen carbonate). After swirling for 10 minutes the pH was tested to ensure all the TFA had been neutralised. The resin was filtered off and the solvent was removed in vacuo to afford the title compound. No further purification.

Intermediate CA

4-(3-Methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine



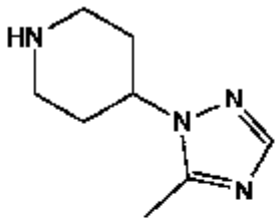
Step 1: tert-Butyl 4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate
and tert-butyl 4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate
3-Methyl-1H-1,2,4-triazole (375 mg, 4.51 mmol) was placed in a flask with dry DMF (5 mL). Sodium hydride (195 mg, 4.89 mmol) was added and the RM was stirred at room temperature for 15 minutes. tert-Butyl 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (Intermediate C, step 1) (1.00g, 3.58mmol) was then added and the RM was stirred at 100°C for 4 hours. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/(EtOAc:MeOH - 10:1) to afford:
Product Step 1a: tert-Butyl 4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (1H, s), 4.48 (1H, m), 4.01 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.99 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.40 (9H, s).
Product Step 1b: tert-Butyl 4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (1H, s), 4.45 (1H, m), 4.02 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.82 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.41 (9H, s).

Step 2: 4-(3-Methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate C step 3 using tert-butyl 4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate to afford the title compound.

Intermediate CB

4-(5-Methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine



Step 1: tert-Butyl 4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate and tert-butyl 4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

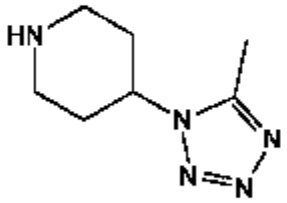
See Intermediate CA (step 2)

Step 2: 4-(5-Methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate C step 3 using tert-butyl 4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate to afford the title compound.

Intermediate CC

4-(5-Methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidine



Step 1: tert-Butyl 4-(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate and tert-butyl 4-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

5-Methyl-2H-tetrazole (181 mg, 2.15 mmol) was placed in a flask with dry DMF (5 mL). Sodium hydride (93 mg, 2.33 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. tert-Butyl 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (Intermediate C, step 1) (500 mg, 1.79 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred at 100°C for 4 hours. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the

solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/(EtOAc:MeOH - 10:1) to afford:

Product Step 1a: tert-Butyl 4-(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.50 (1H, m), 3.98 (2H, m), 3.03 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.18 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.41 (9H, s).

Product Step 1b: tert-Butyl 4-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate;

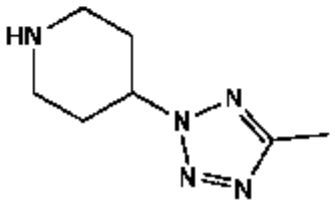
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.65 (1H, m), 4.08 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.01 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.43 (9H, s).

Step 2: 4-(5-Methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidine

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate C step 3 using tert-butyl 4-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate to afford the title compound.

Intermediate CD

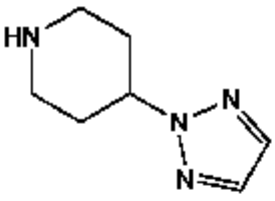
4-(5-Methyl-2H-tetrazol-2-yl)piperidine



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate C by replacing 4-methyl-1H-1,2,3-triazole (step 2) with 5-methyl-2H-tetrazole. Two products were isolated in this step; tert-butyl 4-(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate and tert-butyl 4-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate. Tert-butyl 4-(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate was taken forward to step 3.

Intermediate CE

4-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)piperidine



Step 1: tert-Butyl 4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

and tert-butyl 4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

1,2,3-triazole (148 mg, 2.15 mmol) was placed in a flask with dry DMF (5 mL). Sodium hydride (93 mg, 2.33 mmol) was added and the RM was stirred at room temperature for 15 minutes. tert-Butyl 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (Intermediate C, step 1) (500 mg, 1.79 mmol) was then added and the RM was stirred at 100°C for 4 hours. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/(EtOAc:MeOH - 10:1) to afford:

Product Step 1a: tert-Butyl 4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (1H, s), 4.73 (1H, m), 3.97 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.41 (9H, s).

Product Step 1b: tert-Butyl 4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate;

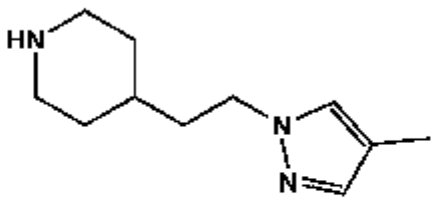
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (1H, s), 7.73 (1H, s), 4.73 (1H, m), 4.07 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.06 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.41 (9H, s).

Step 2: 4-(2H-1,2,3-Triazol-2-yl)piperidine

The title compound was prepared by a similar method to Intermediate C step 3 using tert-butyl 4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate to afford the title compound.

Intermediate CF

4-(2-(4-Methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)piperidine



Step 1: tert-Butyl 4-(2-((methylsulfonyl)oxy)ethyl)piperidine-1-carboxylate

tert-Butyl 4-(hydroxyethyl)piperidine-1-carboxylate (commercially available) (1.00 g, 4.36 mmol) was placed in a flask with dry THF (10 mL) and cooled using an ice-bath. Triethylamine (0.53 g, 5.23 mmol) was added followed by the dropwise addition of mesyl chloride (0.60 g, 5.23 mmol). After stirring at 0°C for 3 hours, the reaction mixture was partitioned between EtOAc and sat. $NaHCO_3$. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo to afford the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.23 (2H, t), 4.02 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.18 (3H, s), 2.69 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.60 (2H, t), 1.40 (9H, s), 1.00 (2H, m).

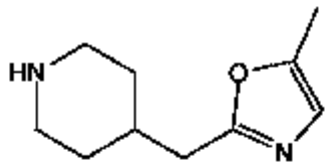
Step 2: tert-Butyl 4-(2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylate

tert-Butyl 4-(2-((methylsulfonyl)oxy)ethyl)piperidine-1-carboxylate (step 1) (500 mg, 1.70 mmol) and 4-methyl-1H-pyrazole (168 mg, 2.04 mmol) were placed in a flask with dry DMF (5 mL). Potassium carbonate (471 mg, 3.41 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 100°C overnight. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with- iso-hexane/ (EtOAc:MeOH - 10:1) to afford the title compound;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 (1H, s), 7.20 (1H, s), 4.05 (2H, t), 3.90 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.69 (2H, t), 1.62 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.31 (1H, m), 1.00 (2H, m).

Step 3: 4-(2-(4-Methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)piperidine
tert-Butyl 4-(2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylate (280 mg, 0.954 mmol) was placed in a flask with dry MeOH (1 mL). 4M HCl/dioxan (1.19 mL, 4.77 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours.The solvent was removed in vacuo to afford the title compound.

Intermediate CG

5-Methyl-2-(piperidin-4-ylmethyl)oxazole



Step 1: tert-Butyl 4-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)piperidine-1-carboxylate
2-(1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)acetic acid (2.00 g, 8.22 mmol) and 2-aminopropan-1-ol (3.09 g, 41.1 mmol) were placed in a flask with dry DMF (10 mL). T3P® (50% in DMF) (9.60 mL, 16.44 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and sat. $NaHCO_3$. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo to afford the title compound which slowly crystallised;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (1H, t), 3.90 (2H, m), 3.84 (2H, d), 3.10 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.82 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.00 (2H, m).
Step 2: tert-Butyl 4-((5-methyloxazol-2-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate
tert-Butyl 4-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)piperidine-1-carboxylate (1.50 g, 5.35 mmol) was placed in a flask with dry DCM (50 mL). Gold(III) chloride (0.325 g, 1.07 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours.The resulting mixture was partitioned between DCM and sat. $NaHCO_3$. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo. The

product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/EtOAc to afford the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.70 (1H, s), 3.90 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.60 (2H, d), 2.28 (3H, s), 1.88 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.09 (2H, m).

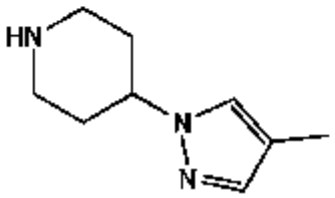
Step 3: 5-Methyl-2-(piperidin-4-ylmethyl)oxazole

Tert-Butyl 4-((5-methyloxazol-2-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate (step 2) (400 mg, 1.43 mmol) was placed in a flask with dry DCM (5 mL). TFA (1.00 mL, 12.98 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed in vacuo to give the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (1H, broad s), 8.23 (1H, broad s), 6.72 (1H, s), 3.28 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.69 (2H, d), 2.25 (3H, s), 2.00 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.38 (2H, m).

Intermediate CH

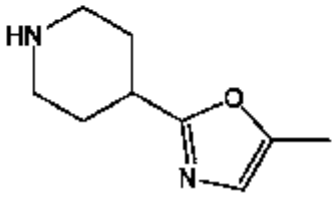
4-(4-Methyl-1H-pyrazol-1-yl)piperidine



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate CF from tert-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate;

Intermediate CI

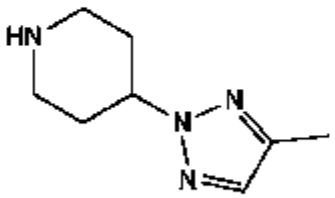
5-Methyl-2-(piperidin-4-yl)oxazole



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate CG from 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid and prop-2-yn-1-amine;

Intermediate CJ

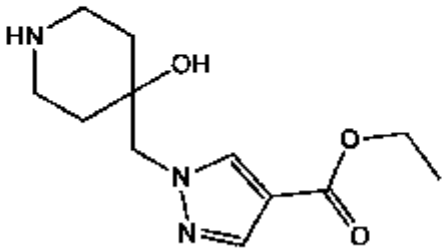
4-(4-Methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidine



The title compound was prepared from tert-butyl 4-(4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (Intermediate C step 2) by a similar method to Intermediate C step 3;

Intermediate D

Ethyl 1-((4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate



Step 1: tert-Butyl 4-((4-(ethoxycarbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

tert-Butyl 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octane-6-carboxylate (1.00 g, 4.69 mmol) and ethyl 1H-pyrazole-4-carboxylate (0.789 g, 5.63 mmol) were placed in a flask with dry DMF (10 mL). Potassium carbonate (1.296 g, 9.38 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 100°C overnight. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO4, filtered and the solvent was removed in vacuo to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.02 mins; $[M+H]^+$ 354.5; Method 2minLowpHv03

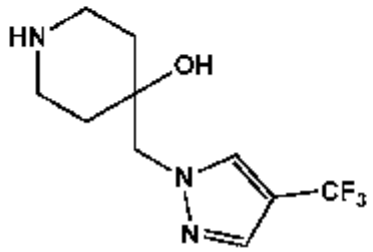
Step 2: Ethyl 1-((4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate

tert-Butyl 4-((4-(ethoxycarbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (step 1) (1.50 g, 4.24 mmol) was placed in a flask with dry EtOH (5 mL). 4 M HCl in dioxan (5.31 mL, 21.22 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed in vacuo to afford the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (1H, broad s), 8.58 (1H, broad s), 8.28 (1H, s), 7.89 (1H, s), 4.22 (2H, q), 4.18 (2H, s), 3.58 (1H, s), 3.10 (2H, m), 2.99 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.25 (3H, t).

Intermediate DA

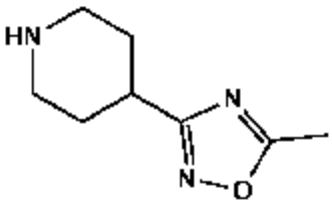
4-((4-(Trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-4-ol



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate D by replacing ethyl 1H-pyrazole-4-carboxylate (step 1) with 4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole;
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (1H, broad s), 8.62 (1H, broad s), 8.31 (1H, s), 7.92 (1H, s), 4.22 (2H, s), 3.59 (1H, s), 3.11 (2H, m), 2.99 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.52 (2H, m).

Intermediate E

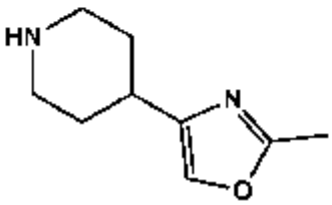
5-Methyl-3-(piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole



The title compound is available commercially as the hydrochloride salt.

Intermediate F

2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)oxazole



Step 1: Tert-butyl 4-(2-bromoacetyl)piperidine-1-carboxylate
Tert-butyl 4-acetylpiperidine-1-carboxylate (2.00 g, 8.80 mmol) was placed in a flask with dry THF (20 mL) under an atmosphere of nitrogen. The mixture was cooled to -78 °C and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1M in toluene) (9.24 mL, 9.24 mmol) was slowly added over 10 minutes. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 hour. Trimethylsilylchloride (1.24 mL, 9.68 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and

re-cooled to -78°C. Bromine (0.453 mL, 8.80 mmol) was added dropwise and the mixture was allowed to return to room temperature. The mixture was diluted with EtOAc and washed with a mixture of 10% sodium thiosulfate (20 mL) and sat. ammonium chloride (20 mL). The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was separated, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo. The product was purified by chromatography on silica eluting with iso-hexane/EtOAc to afford the title compound as a light brown crystalline solid;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.42 (2H, s), 3.82 (2H, m), 2.70 (3H, m), 1.72 (2H, m), 1.30 (9H, s), 1.22 (2H, m).

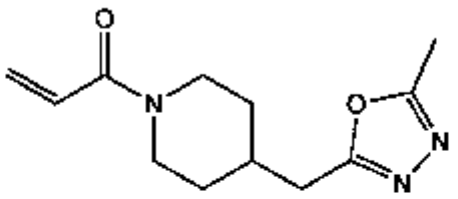
Step 2: 2-Methyl-4-(piperidin-4-yl)oxazole

tert-Butyl 4-(2-bromoacetyl)piperidine-1-carboxylate (step 1) (500 mg, 1.63 mmol) and acetamide (1929 mg, 32.7 mmol) were placed in a flask and heated to 130 °C for 2 hours. The mixture was poured into EtOAc (50 mL) and the resulting susepsion was collected by filtration and dried to afford the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (1H, broad s), 8.39 (1H, broad s), 7.78 (1H, s), 3.30 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.02 (2H, m), 1.69 (2H, m).

Intermediate G

1-(4-((5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one

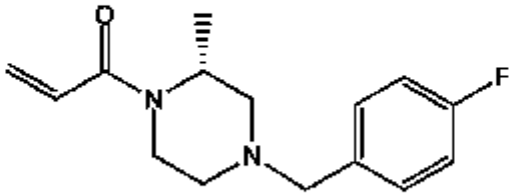


2-Methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazole (Intermediate BD) (6.00 g, 14.66 mmol) and triethylamine (7.42 g, 73.3 mmol) were placed in a flask with dry DCM (100 mL) and cooled using an ice-bath. Acryloyl chloride (1.59 g, 17.59 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting mixture was partitioned between DCM and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed in vacuo to give an orange oil. Purification by chromatography on silica eluting with iso-hexane/(EtOAc:MeOH - 10:1) afford the title compound as a golden oil;

LC-MS Rt = 0.73 mins; $[M+H]^+$ 236.2; Method 2minLowpHv03

Intermediate GA

(R)-1-(4-(4-Fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: (R)-1-(4-Fluorobenzyl)-3-methylpiperazine

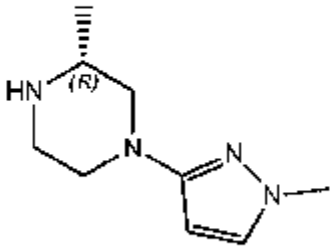
(R)-2-Methylpiperazine (15.5 g, 155 mmol) and 1-(chloromethyl)-4-fluorobenzene (23.49 g, 162 mmol) were placed in a flask with dry MeOH (250 mL). Sodium bicarbonate (39 g, 464 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux overnight. After cooling to room temperature, the salts were filtered off. The solvent was removed in vacuo and the resulting solid was heated at reflux in EtOAc.The hot solution/suspension was filtered hot to remove more salts and the solvent was removed in vacuo. The residue was triturated in iso-hexane and the solid was removed by filtration. The mother liquor was concentrated in vacuo and the resulting crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in DCM to afford the title compound.

Step 2: (R)-1-(4-(4-Fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

The title compound was prepared from (R)-1-(4-gluorobenzyl)-3-methylpiperazine (step 1) and acryloyl chloride using a similar method to Intermediate G.

Intermediate H

(R)-3-Methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)piperazine



Step 1: (R)-tert-Butyl 2-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)piperazine-1-carboxylate

Dicyclohexylphosphino2'4'6'triisopropyl biphenyl (11.46 mg, 0.024 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (22.01 mg, 0.024 mmol) in DME (1 mL) was stirred for 3 mins. In a separate 10 mL round-bottomed flask, sodium tert-butoxide (64.7 mg, 0.673 mmol) and 3-iodo-1-methyl-1H-pyrazole (0.052 mL, 0.481 mmol) were mixed in DME (1 mL) to give a white suspension. To this mixture was added the catalyst suspension followed by sodium tert-butoxide (64.7 mg, 0.673 mmol). The reaction mixture was heated to 85°C overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL) and washed with

water (30 mL) and saturated brine (30 mL). The organic phase was passed through a phase separator and evaporated in vacuo to afford the title compound as a dark orange oil.

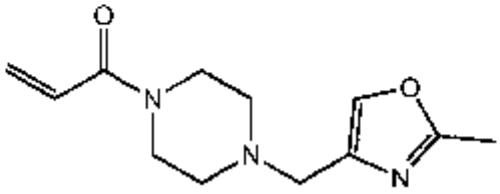
Step 2: (R)-3-Methyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)piperazine

(R)-tert-Butyl 2-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)piperazine-1-carboxylate (73 mg, 0.260 mmol) in DCM (3 mL) was treated with TFA (1 mL, 12.98 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 20 min. The solvent was evaporated under reduced pressure and the mixture was applied to an Isolute® SCX-2 column eluting with MeOH to afford the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.15 (1H, s), 5.62 (1H, s), 3.76 (3H, s), 3.59 (1H, m), 3.51 (1H, m), 2.90-3.10 (3H, m), 2.70 (1H, m), 2.32 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.10 (3H, d).

Intermediate IA

1-(4-((2-Methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one



Step 1: tert-Butyl 4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate

Sodium triacetoxyborohydride (2.29 g, 10.80 mmol) was added to a solution of tert-butyl piperazine-1-carboxylate (1.68 g, 9.00 mmol) and 2-methyloxazole-4-carbaldehyde (1.00 g, 9.00 mmol) in 1,2-dichloroethane (25 mL) and the mixture was was stirred at room temperature for 18 h. The reaction was concentrated in vacuo to 5 mL and partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0 - 100% (10% MeOH in EtOAc) in iso-hexane afforded the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (1H, s), 3.35 (2H, s), 3.28 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.32 (4H, m), 1.40 (9H, s).

Step 2: 2-Methyl-4-(piperazin-1-ylmethyl)oxazole

TFA (2 mL) was added to a solution tert-butyl 4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate (step 1) (850 mg, 3.02 mmol) in DCM (20 mL) and the mixture stirred for 4 h at room temperature. Toluene (100 mL) was added and the mixture concentrated in vacuo. The residue was dissolved in toluene and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in DCM and concentrated in vacuo and triturated with ether to give the title compound as a ditrifluoroacetate salt.

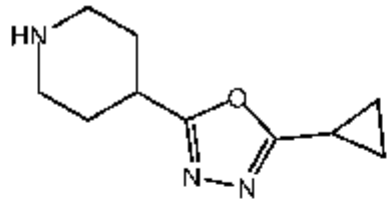
Step 3: 1-(4-((2-Methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one

Acryloyl chloride (0.262 mL, 3.23 mmol) was added dropwise to a solution of 2-methyl-4-(piperazin-1-ylmethyl)oxazole (step 2) (1.1 g, 2.69 mmol) and TEA (1.873 mL, 13.44 mmol) in DCM (10 mL) at 0°C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate solution (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The aqueous solutions were combined, saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic solutions were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out by silica gel column chromatography eluting with a gradient of DCM to 10% MeOH in DCM using the instrument's default settings. The product fractions were combined and concentrated in vacuo to give the title compound as a yellow oil;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (1H, s), 6.47 (1H, dd), 6.29 (1H, dd), 5.70 (1H, dd), 3.75 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.47 (2H, s), 2.53 (4H, m), 2.47 (3H, s)

Intermediate IB

2-Cyclopropyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole



Step 1: tert-Butyl 4-(2-(cyclopropanecarbonyl)hydrazinecarbonyl)piperidine-1-carboxylate

To cyclopropanecarboxylic acid (commercially available) (0.164 mL, 2.055 mmol) and tert-butyl 4-(hydrazinecarbonyl)piperidine-1-carboxylate (commercially available) (500 mg, 2.055 mmol) in DCM (10 mL) was added triethylamine (1.432 mL, 10.28 mmol) followed by T3P® (50% in DMF) (1.440 mL, 2.466 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used in the next step without further purification.

Step 2: tert-Butyl 4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

To tert-butyl 4-(2-(cyclopropanecarbonyl)hydrazinecarbonyl)piperidine-1-carboxylate (593 mg, 1.904 mmol) in THF (10 mL) was added Burgess reagent (1135 mg, 4.76 mmol) and the mixture was stirred at reflux for 5 h. The solvent was removed under reduced pressure. The

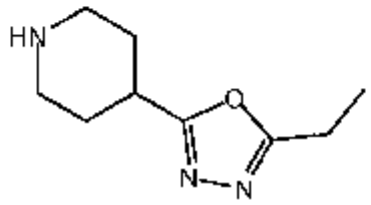
resulting mixture was partitioned between EtOAc and water and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried using a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure and crude product was used in the next step without further purification.

Step 3: 2-Cyclopropyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole

To tert-butyl 4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (593 mg, 2.021 mmol) in DCM (7 mL) was added TFA (1.869 mL, 24.26 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure. The crude product was used in next step without further purification.

Intermediate IC

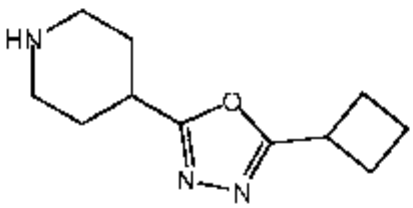
2-Ethyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate IB from propionic acid and tert-butyl 4-(hydrazinecarbonyl)piperidine-1-carboxylate (commercially available); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.59 (1H, br), 3.00-2.91 (3H, mult), 2.81 (2H, q), 2.58 (2H, t), 1.88 (2H, br d), 1.57 (2H, q), 1.24 (3H, t).

Intermediate ID

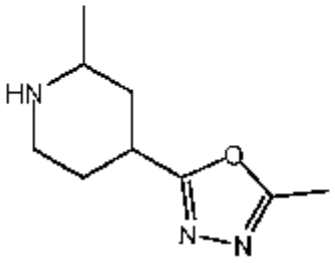
2-Cyclobutyl-5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole



The title compound was prepared by a similar method to Intermediate IB from cyclobutanecarboxylic acid and tert-butyl 4-(hydrazinecarbonyl)piperidine-1-carboxylate.

Intermediate J

2-Methyl-5-(2-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole



Step 1: Methyl 2-methylpiperidine-4-carboxylate

To methyl 2-chloro-6-methylisonicotinate (1 g, 5.39 mmol) in ethanol (10.78 mL) was added Nishimura catalyst (0.052 g, 0.108 mmol) and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (3 bar) for 18 h. Additional Nishimura catalyst (100 mg) was added and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (3 bar) for a further 5 hours. The reaction mixture was filtered over a Celite® cartridge (10 g) and the solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound as a hydrochloride salt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (1H, br), 3.63 (3H, s), 3.25 (1H, br d), 3.1 (1H, br mult), 2.86 (1H, t), 2.68 (1H, t), 1.99 (2H, t), 1.67 (2H, t), 1.67 (1H, q), 1.47 (1H, q), 1.24 (3H, d).

Step 2: 1-tert-Butyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate

To methyl 2-methylpiperidine-4-carboxylate (8.7 g, 44.9 mmol) in DCM (96 mL) and methanol (16.04 mL) was added triethylamine (8.14 mL, 58.4 mmol) and the reaction mixture was cooled to 0°C in an ice bath. Di-tert-butyl dicarbonate (14.60 mL, 62.9 mmol) was added followed by triethylamine (8.14 mL, 58.4 mmol) and the reaction was stirred to room temperature for 18 h.

To the reaction mixture was added 0.1 M HCl and the aqueous portion was back extracted with DCM. The combined organic extracts were were dried over a phase separating column and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with EtOAc and the organic portion were washed with excess water, brine, dried over a phase separating column and solvent removed under reduced pressure to afford the title compound.

Step 3: 1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-methylpiperidine-4-carboxylic acid

To 1-tert-butyl 4-methyl 2-methylpiperidine-1,4-dicarboxylate (12.28 g, 47.7 mmol) in THF (250 mL) was added 2M lithium hydroxide (71.6 mL, 143 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was washed with DCM and the aqueous was acidified to pH 4 using 1M HCl. The product was extracted using DCM and the organic extracts were dried over a phase

separating column. The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound.

Step 4: tert-Butyl 4-(2-acetylhydrazinecarbonyl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate

T3P® 50% in DMF (2.504 mL, 4.29 mmol) was added dropwise to a solution of 1-(tert-butoxycarbonyl)-2-methylpiperidine-4-carboxylic acid (1 g, 3.57 mmol), acetohydrazide (commercially available) (0.265 g, 3.57 mmol) and triethylamine (1.993 mL, 14.30 mmol) in DCM (15 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane followed by methanol in EtOAc (10%) afforded the title compound.

Step 5: tert-Butyl 2-methyl-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

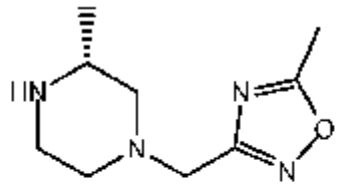
To tert-butyl 4-(2-acetylhydrazinecarbonyl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (780 mg, 2.61 mmol) in DCM (10 mL) was added DIPEA (2.73 mL, 15.63 mmol), polymer bound triphenylphosphine (3 mmol/g loading) (1861 mg, 3.91 mmol) and hexachloroethane (1850 mg, 7.82 mmol). The reaction was heated to 45°C for 4 h and was then left to cool to room temperature and filtered under vacuum. The solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added DCM and the organic portion was washed with 1M HCl, dried over a phase separating column and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound.

Step 6: 2-Methyl-5-(2-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole

To tert-butyl 2-methyl-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (620 mg, 2.204 mmol) in DCM (10 mL) was added TFA (2.037 mL, 26.4 mmol) and was stirred at room temperature for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure. The crude product was used in next step without further purification.

Intermediate K

(R)-5-Methyl-3-((3-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1,2,4-oxadiazole



Step 1: (R)-tert-Butyl 4-(cyanomethyl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate

To (R)-tert-butyl 2-methylpiperazine-1-carboxylate (500 mg, 2.497 mmol) in THF (10 mL) was added tetramethylguanidine (0.458 mL, 3.62 mmol) and the mixture was cooled to 0°C using an ice bath. Bromoacetonitrile (0.209 mL, 3.00 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. To the reaction mixture was added EtOAc and water. The organic portion was washed with excess water, brine, dried over a phase separating column and solvent removed under reduced pressure. The crude product was used in the next step without further purification.

Step 2: (R)-tert-Butyl 4-(2-(hydroxyamino)-2-iminoethyl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate

To (R)-tert-butyl 4-(cyanomethyl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate (250 mg, 1.045 mmol) in methanol (10 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (123 mg, 1.776 mmol) followed by tetramethylguanidine (0.225 mL, 1.776 mmol) and the resulting mixture was heated at 70°C for 4 h. Additional hydroxylamine hydrochloride (123 mg, 1.776 mmol) and tetramethylguanidine (0.225 mL, 1.776 mmol) was added and heating continued at 70°C for a further 18 h. The mixture was cooled to room temperature and EtOAc was added. The organic portion was washed with water, brine, dried over a phase separating column and the the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used without further purification.

Step 3: (R,Z)-tert-Butyl 4-(2-(acetoxyimino)-2-aminoethyl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate

T3P® (50% in DMF) (0.617 mL, 1.057 mmol) was added dropwise to a solution of (R)-tert-butyl 4-(2-(hydroxyamino)-2-iminoethyl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate (240 mg, 0.881 mmol), acetic acid (0.050 mL, 0.881 mmol) and triethylamine (0.614 mL, 4.41 mmol) in DCM (4 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 h. The reaction was poured into EtOAc and washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was used without further purification.

Step 4: (R)-tert-Butyl 2-methyl-4-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate

To (R,Z)-tert-butyl 4-(2-(acetoxyimino)-2-aminoethyl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate (277 mg, 0.881 mmol) in toluene (5 mL) was added a spatula of molecular sieves and the resulting mixture was heated using microwave radiation at 120°C for 4 h. The molecular sieves were removed by filtering under vacuum and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used without further purification.

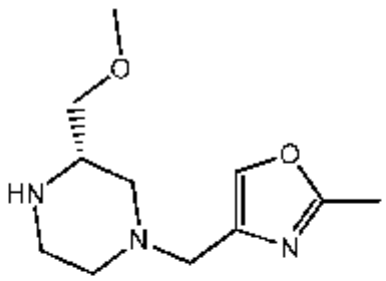
Step 5: (R)-5-Methyl-3-((3-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1,2,4-oxadiazole

To (R)-tert-butyl 2-methyl-4-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate (119 mg, 0.402 mmol) in DCM (1 mL) was added TFA (0.371 mL, 4.82 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was loaded onto an

Isolute® SCX-2 cartridge eluting with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure and the crude product used without further purification.

Intermediate L

(S)-4-((3-(Methoxymethyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyloxazole



Step 1: (S)-tert-Butyl 2-(hydroxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate

To (S)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)piperazine-1-carboxylate (100 mg, 0.462 mmol) in MeOH (3 mL) and acetic acid (0.300 mL) was added 2-methyloxazole-4-carbaldehyde (commercially available) (77 mg, 0.694 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes. 2-Picoline borane (78 mg, 0.740 mmol) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude product by chromatography on silica using a gradient from 0 - 100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound. The crude product was used without further purification.

Step 2: (S)-tert-Butyl 2-(methoxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate

To (S)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate (111 mg, 0.356 mmol) at 0 °C under nitrogen was added sodium hydride (17.11 mg, 0.428 mmol) and the mixture was left to stir for 15 minutes. Iodomethane (0.027 mL, 0.428 mmol) was added and stirring continued at room temperature for 72 h. EtOAc was added to the reaction mixture and the organic portion was washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, water, brine and dried over a phase separating column. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used in next step without further purification.

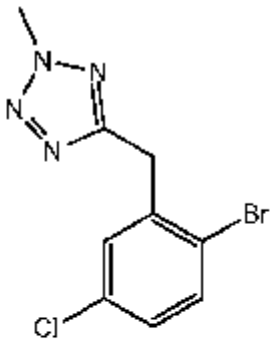
Step 3: (S)-4-((3-(Methoxymethyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methyloxazole

To (S)-tert-butyl 2-(methoxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate (90 mg, 0.277 mmol) in DCM (3 mL) was added TFA (0.256 mL, 3.32 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was loaded onto an Isolute® SCX-2 cartridge eluting with

MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated under reduced pressure. The crude product was used in the next step without further purification.

Intermediate M

5-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-2-methyl-2H-tetrazole



Step 1: 2-(2-Bromo-5-chlorophenyl)acetonitrile

KCN (0.275 g, 4.22 mmol) was added to a mixture of 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-chlorobenzene (1 g, 3.52 mmol) in DMF (4 ml) and water (4.00 mL) and the resulting mixture stirred overnight. The resulting mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with water (2 x 30 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated in vacuo. Purification was carried out chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane to give the title product as a white solid.

Step 2: 5-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-2H-tetrazole

2-(2-Bromo-5-chlorophenyl)acetonitrile (step 1)(100 mg, 0.434 mmol), triethylamine hydrochloride (71.7 mg, 0.521 mmol) and NaN_3 (33.8 mg, 0.521 mmol) were combined in toluene (2 mL) and the resulting mixture heated at 100°C overnight. After cooling to room temperature, 1M HCl (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) were added and stirring continued for 30 min. The resulting layers were separated and the aqueous portion was extracted with ethyl acetate (2 x 10mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and concentrated in vacuo. 2M NaOH (20mL) was added and the resulting suspension stirred vigorously for 30 min. The mixture was filtered and the filtrate acidified with conc HCl. The resulting solid was isolated by filtration, washed with water (2 x 10mL) and dried in the vacuum oven to give the title compound;

LC MS: Rt 0.93 min; MS m/z 273.0, 275.0, 277.1 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

LISTEAN1-007-EXP026-2 was registered as NVP-AFQ926-NX-3.

Step 3: 5-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-2-methyl-2H-tetrazole,

The following procedure was carried out according to Bioorganic and medicinal chemistry 19, 19, 2011. 5749:

MeI (0.022 ml. 0.358 mmol) was cautiously added to a solution of 5-(2-bromo-5-chlorobenzyl)-2H-tetrazole (89 mg, 0.325 mmol) and triethylamine (0.054 ml, 0.390 mmol) in acetonitrile (2 ml) and the resulting mixture was heated at reflux overnight.The reaction mixture was concentrated in vacuo. Purification was carried out chromatography on silica eluting with EtOAc in iso-hexane to give the title product as a white solid.

LC MS; Rt 1.18 min; MS m/z 287.4. 289.4, 291.4 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

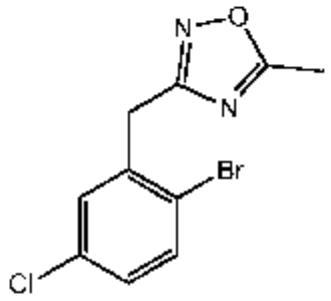
A second regioisomer was also isolated:

5-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-1-methyl-2H-tetrazole

LC MS: Rt 1.00 min; MS m/z 287.3, 289.3, 291.3 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

Intermediate N

3-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazole



Step 1: (Z)-2-(2-Bromo-5-chlorophenyl)-N'-hydroxyacetimidamide

(Prepared according to J. Med. Chem. 2008, 51 (11), 3182-3193):

$NH_2OH.HCl$ (102 mg, 1.464 mmol) was added to a mixture comprising 2-(2-bromo-5-chlorophenyl)acetonitrile (Intermediate M. step 1) (250 mg, 1.085 mmol) and K_2CO_3 (150 mg, 1.085 mmol) in EtOH (5 mL) and the mixture heated at reflux overnight. The reaction was quenched with 1M HCl solution (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The combined organics were washed with water (10 mL), brine (10 mL). dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo to give a the title compound as a yellow oil which was used directly in the next stage without further purification;

LC MS: Rt 0.51 min; MS m/z 263.1, 265.1, 267.1 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

Step 2: (Z)-N'-Acetoxy-2-(2-bromo-5-chlorophenyl)acetimidamide

Acetyl chloride (0.026 mL, 0.361 mmol) was added dropwise to a solution of (Z)-2-(2-bromo-5-chlorophenyl)-N'-hydroxyacetimidamide (95 mg, 0.361 mmol) and TEA (0.050 mL, 0.361 mmol) in DCM (2 mL) and the resulting mixture stirred for at room temperature overnight. The reaction was quenched with water (5 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL).

The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo to give a gum. Purification by chromatography on silica eluting with ethyl acetate in iso-hexane afforded the title compound as a yellow solid;
LCMS: Rt 0.96 min; MS m/z 305.1, 307.0, 309.0 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

Step 3: 3-(2-Bromo-5-chlorobenzyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazole
A mixture comprising (Z)-N'-acetoxy-2-(2-bromo-5-chlorophenyl)acetimidamide (step 2)(56 mg, 0.183 mmol) and hexachloroethane (130 mg, 0.550 mmol) in AcOH (2 mL) was stirred briefly and heated in using microwave radiation for 1 h at 100 °C. A further portion of hexachloroethane (43 mg, 0.183 mmol) was added and the reaction mixture was heated in the microwave for a further 1 h at 100 °C. Toluene (20 mL) was added and the mixture was concentrated in vacuo. Purification by chromatography on silica eluting with ethyl acetate in iso-hexane afforded the title compound as a yellow oil;
LC MS: Rt 1.20min; MS m/z 287.3, 289.3, 291.3 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

Biological data:

The compounds of the invention are suitable as ATX inhibitors and may be tested in the following assays.

Reagents – LPC (oleoyl (18:1)) was purchased from Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL) and solubilized in methanol to 20 mM. Amplex Red was obtained from Invitrogen Life Technologies (Paisley, UK) and dissolved in DMSO to 10 mM. Choline oxidase and horseradish peroxidase (HRP) were obtained from Sigma Aldrich (Dorset, UK) and dissolved in HBSS to 20 U/ml and 200 U/ml respectively. All reagents were stored at -20°C in single use aliquots. All experimental measurements were performed in assay buffer made up immediately prior to use (HBSS, 0.01% BSA essentially fatty acid free).

Protein - Recombinant human ATX was prepared at Novartis (Basel, CH) in a human embryonic kidney (HEK) cell preparation, and stored in single use aliquots of 26 mg/ml (26 μM) stocks stored at -80°C.

Method – All experimental measurements were performed in black 384 well polystyrene (low volume, round bottom, Corning (3676)) plates. PerkinElmer EnVision (Fluorescence Intensity/Absorbance Monochromator) or Tecan Infinite 200 PRO series plate reader was used to detect change in fluorescent intensity.

Assessing ATX inhibition – ATX activity was determined by measurement of released choline in reactions containing ATX (10nM), choline oxidase (0.1 U/ml), HRP (100 U/ml), amplex red

(50 μM) and LPC 18:1 (10 μM). Compounds of the invention were prepared as 10 point serial dilutions from 1 μM in duplicate and pre-incubated with ATX at 37°C for 20 minutes prior to the addition of remaining reagents. The liberated choline was measured from changes in fluorescence intensity (λex 530 nm, λem 590 nm) of the product resurofin at 37°C every 2 minutes over a 40-minute period. ATX activity was measured as a slope of the linear portion of the progress curve, typically between 14 to 24 minutes.

Data analysis – Slope data was exported to Graphpad prism (Graphpad software, San Diego, CA) where data was fitted to equation 1.

Equation 1:

Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC50-X)*HillSlope))

IC_{50} values are determined from the concentration of compound that reduced the total activity by 50% and represent the mean of n ≥ 2.

Table 1: The following table gives the IC_{50} values for the exemplified compounds as measured in the above assay

Table 1

Example no.	IC_{50} (μM)
1	0.0088
2	0.0095
3	0.012
4	0.0058
5	-
5a	0.0035
5b	0.12
6	0.018
7	0.14
8	0.378
9	0.1
10	0.04
11	0.073
12	0.157
13	2.359
14	0.012
15	0.062
16	0.011
17	0.024
18	0.037
19	0.031
20	0.163

21	0.208
22	0.026
23	0.028
23a	0.0095
24	0.004
25	0.0085
26	0.031
27	0.059
28	0.0063
29	0.032
30	0.011
30a	0.0049
30b	0.1
31	0.0079
32	0.0035
33	0.053
34	0.029
34a	0.018
34b	0.149
35	0.924
36	0.171
37	0.017
38	-
38a	0.02
38b	0.41
39	0.075
40	0.042
41	0.654
42	0.436
43	2.372
44	0.535
45	0.644
46	0.204
47	0.442
48	0.07
49.1	0.02
49.2	0.477
49.3	0.129
49.4	0.12
49.5	0.32
49.6	0.11
49.7	0.151
49.8	0.354
49.9	0.0059
49.10	0.024
49.11	0.014
49.12	0.049
49.13	0.017
49.14	0.085
49.15	0.127
49.16	1.06
49.17	0.222
49.18	0.13

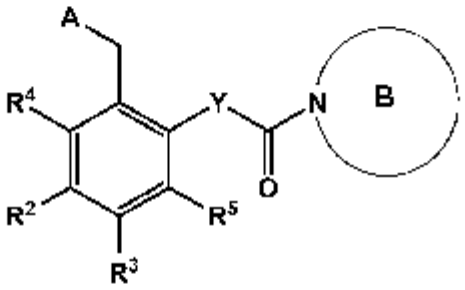
49.19	0.176
49.20	0.11
50a 50b	0.07 0.079
49.21	0.016
51	0.077
52	0.017
53	0.002
54	0.0089
55	0.008
56	0.012
57	0.008
58	0.053
59	0.021
60	0.0088
61	0.045
62	0.0042
63 64	0.0055 0.031
65	0.0055
66	0.006
66a	0.0042
66b	0.0046
67	0.0088
68	0.0045
69	0.002
70	0.0042
71	0.006
72 73	0.29 0.0042
74	0.0055
75	1.439
76	0.073
77	1.993
78	1.456
79	3.145
80	0.454
81	0.013
82	0.785
83	0.846
49.22	0.11
49.23	0.078
49.24	0.045
49.25 49.26	0.01 0.16
49.27	0.11
49.28	0.01
49.29	0.078
49.30	0.052
84 85	0.0081 0.289
86	0.0048
87	0.019

88	0.016
89	0.0035
90	0.049
91	0.16
92	0.0036
93	0.01
94	0.01
95	0.025
96	0.0083
97	0.023
98	0.066
99	0.025
100	0.0039
101	0.005
102	0.053
103	0.0053
104	0.0039
105	0.0066
106	0.028
107	0.046
108a	0.058
108b	0.061
109	0.016
110	0.0052
111	0.047
112	0.014
115	0.012
114	0.0039
115a	0.018
115b	0.14
116	0.033
117	0.263
118	0.024
119	0.047
120	0.0081
121	0.0069
122	0.058
123	0.0035
124	0.035
125	0.11
126	0.022
127	0.06
128	0.028
129	0.049
130	0.17
131	0.023
132	0.014
133	0.081
134	0.012
135	0.327
136	0.032
137	0.0075
138	0.0063

139	0.067
140.1	0.0059
140.2	0.064
140.3	0.03
140.4	0.043
140.5	0.025
140.6	0.042
140.7	0.042
140.8	0.0088
140.9	0.034
141	0.011
142	0.012
143	0.031
144	0.014
145	0.013
146	0.017
147	0.013
148	0.0089
149	0.0049
150	0.0069
151	0.0031
152	0.0039
153	0.002
154	0.0024
155	0.013
156	0.0053
157	0.0092

Claims

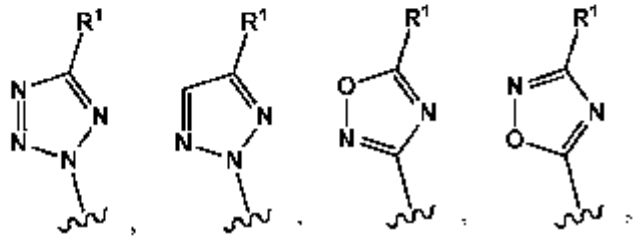
1. A compound according to formula (I)

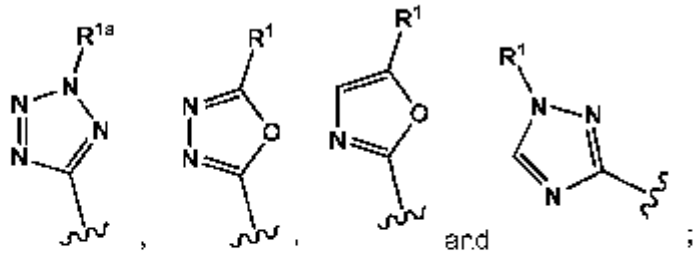


(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is selected from the group consisting of





R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

R^4 is halogen and R^2, R^5 and R^3 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is a 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or a bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system which 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring or bridged 4 to 8 membered nitrogen-containing heterocyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

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

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

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

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

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-NR^{Bd}R^{Bc}$;

(xvii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_1-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$;

(xviii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-S(O)_2-NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; and

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-8}$cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{5-8}$cycloalkenyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-8}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Be} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{5-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

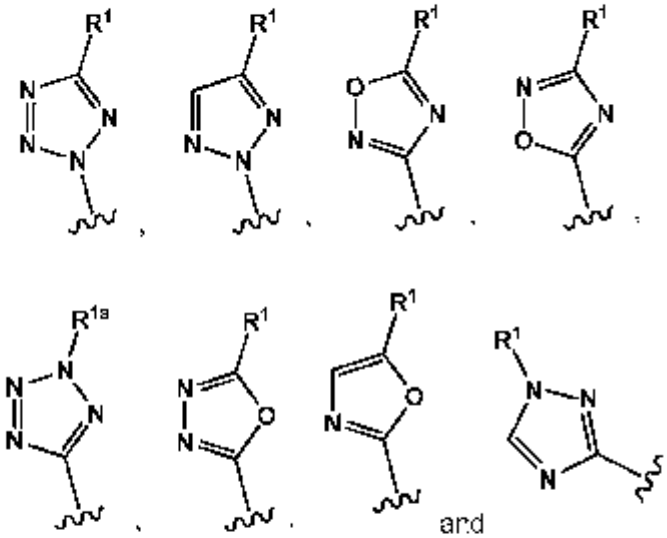
R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2;

with the proviso that the compound is not 2-[4-chloro-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-phenoxy]-1-[(cis)-3-(4-fluoro-phenoxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-ethanone.

2. A compound or salt according to claim 1, wherein
A is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1) piperidin-1-yl,

(2) piperazin-1-yl,

(3) azetidin-1-yl,

(4) pyrrolidin-1-yl,

(5) morpholin-4-yl,

(6) 1,4-diazepan-1-yl,

(7) thiazolidin-3-yl, and

(8) 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl;

wherein each of the rings (1) to (8) is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of
(i) $-(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-(CR^{Da}R^{Db})_{n1}$-O-$(CR^{Da}R^{Db})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

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

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

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

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

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

(xvi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

(xvii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_1$-NR^{Bd}-$S(O)_2$-R^{Bf};

(xviii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$ or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-$S(O)_2$-$NR^{Bd}R^{Bc}$;

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; and

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{5-6}cycloalkenyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Sb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Be} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{5-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6

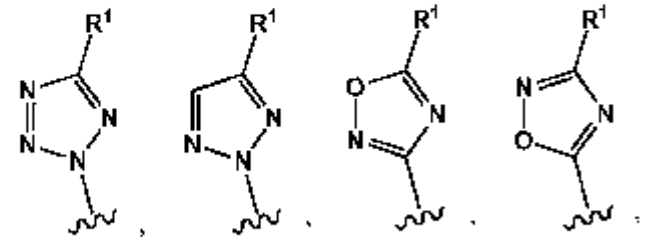
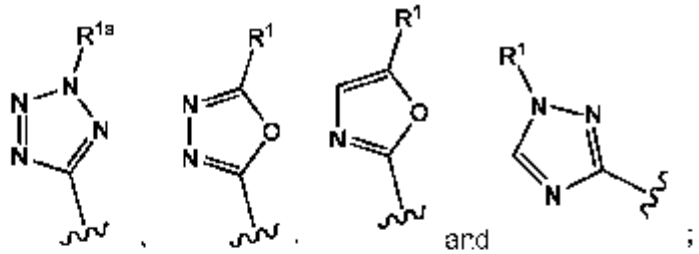
membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

3. A compound or salt according to claim 1, wherein
A is selected from the group consisting of

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

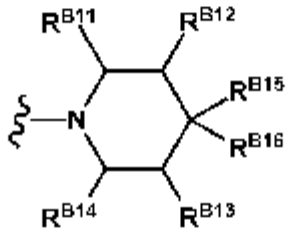
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1)



wherein

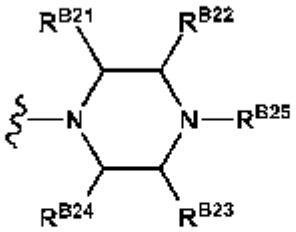
(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} and R^{B14} are H; R^{B15} is selected from the group consisting of Q; and R^{B16} is selected from the group consisting of H, OH and C_{1-4} alkyl; or

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B11} is selected from the group consisting of Q; or

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B12} is selected from the group consisting of Q; or

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} are H; R^{B11} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B15} is selected from the group consisting of Q;

(2)



wherein

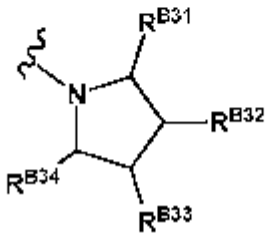
(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q; or

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B21} is selected from the group consisting of Q; or

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B22} is selected from the group consisting of Q; or

(2.4) R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; R^{B21} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q;

(3)



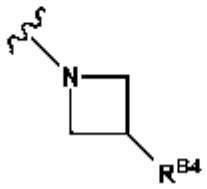
wherein

(3.1) R^{B32}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B31} is selected from a group consisting of Q; or

(3.2) R^{B31}, R^{B33} and R^{B34} are H; R^{B32} is selected from a group consisting of Q; or

(3.3) R^{B32} and R^{B34} are H; R^{B33} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; R^{B31} is selected from a group consisting of Q;

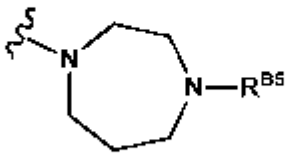
(4)



wherein

R^{B4} is selected from a group consisting of Q;

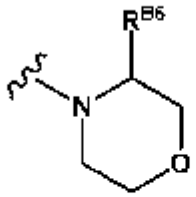
(5)



wherein

R^{B5} is selected from a group consisting of Q;

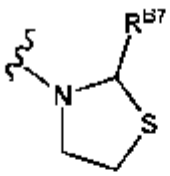
(6)



wherein

R^{B6} is selected from a group consisting of Q;

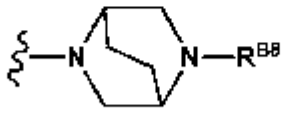
(7)



wherein

R^{B7} is selected from a group consisting of Q;

(8)



wherein

R^{B8} is selected from a group consisting of Q;

Q is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-O-$(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} alkyl;

(vi) C_{1-4} alkoxy;

(vii) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

(viii) C_{1-4} haloalkyl;

(ix) hydroxy C_{1-4} alkyl;

(x) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC_{3-6}$ cycloalkyl;

(xi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)R^{Bc}$ or $-(CR^{Da}R^{Db})_{n1}-O-(CR^{Da}R^{Db})_n-C(=O)R^{Bc}$;

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

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

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

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

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

(xvii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_1-NR^{Bd}-S(O)_2-R^{Bf}$;

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

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

(xx) halogen;

(xxi) OH;

(xxii) oxo; and

(xxiii) CN;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-6}$cycloalkenyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-5}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

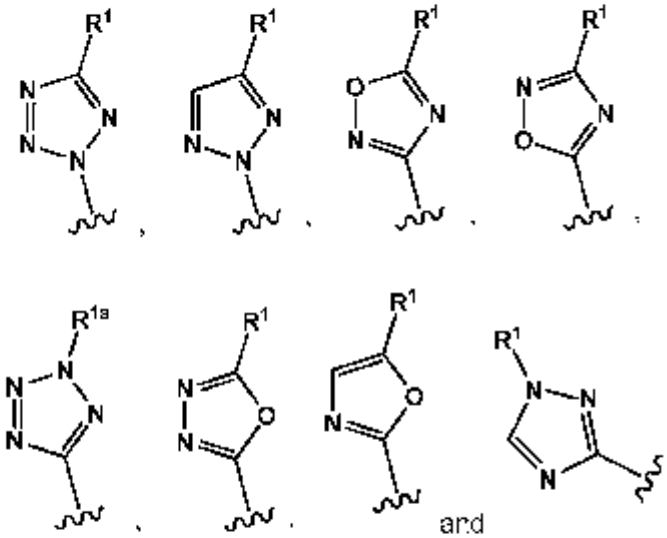
X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

4. A compound or salt according to claim 1, wherein
A is selected from the group consisting of



R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, and R^3, R^4 and R^5 are H; or

R^3 is halogen and R^2, R^4 and R^5 are H; or

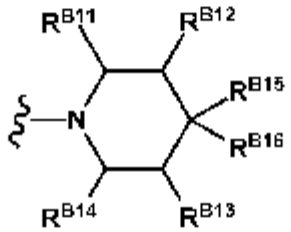
R^4 is halogen and R^2, R^3 and R^5 are H; or

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN, R^3 is halogen and R^4 and R^5 are H;

Y is selected from the group consisting of $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

B is selected from the group consisting of

(1)



wherein

(1.1) R^{B11}, R^{B12}, R^{B13} and R^{B14} are H; R^{B15} is selected from the group consisting of Q1; and R^{B16} is selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy; or

(1.2) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B11} is selected from the group consisting of Q1; or

(1.3) R^{B11}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15} and R^{B16} are H; and R^{B12} is selected from the group consisting of Q1; or

(1.4) R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B16} are H; R^{B11} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B15} is selected from the group consisting of Q1;

Q1 is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-phenyl which phenyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-9 to 10 membered fused bicyclic ring system which 9 to 10 membered fused bicyclic ring system is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(v) C_{1-4} haloalkyl;

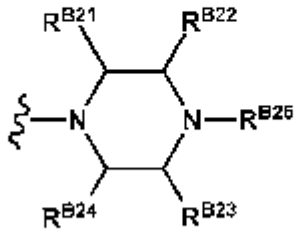
(vi) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)OR^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_nC(=O)OR^{Bc}$;

(vii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{3b})_nNR^{Bd}-C(=O)R^{Bc}$;

(viii) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Be}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Be}$; and

(ix) halogen;

(2)



wherein

(2.1) R^{B21}, R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q2; or

(2.2) R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B21} is selected from the group consisting of Q2; or

(2.3) R^{B21}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25} are H; and R^{B22} is selected from the group consisting of Q2; or

(2.4) R^{B22}, R^{B23} and R^{B24} are H; R^{B21} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl and halogen; and R^{B25} is selected from the group consisting of Q2;

Q2 is selected from the group consisting of

(i) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n$-5 or 6 membered heteroaryl which heteroaryl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) C_{1-4} haloalkyl;

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

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

(v) $-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Be}$ or $-O-(CR^{Ba}R^{Bb})_n-C(=O)NR^{Bd}R^{Be}$; and

(vi) halogen;

R^{Ba}, R^{Bb}, R^{Xa}, R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Bc}, R^{Be} and R^{Bf} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{3-8}$cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}-C_{5-8}$cycloalkenyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-phenyl and $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-5 or 6 membered heterocyclyl, wherein the C_{3-8}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and

heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

R^{Bd} is selected from the group consisting of H and C_{1-4}alkyl; or

R^{Bc} and R^{Bd} or R^{Bd} and R^{Bc} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of X;

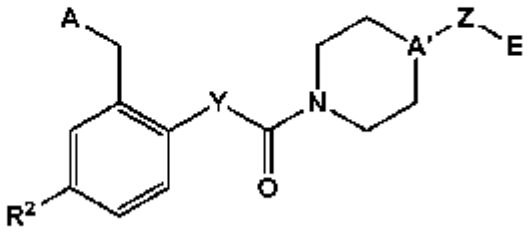
X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, $-(CR^{Ba}R^{Bb})_{n1}$-C_{3-6}cycloalkenyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xc}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xc}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xc} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6} cycloalkyl, heterocyclyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6} cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

n and n1 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
q and q1 are independently selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

5. A compound or salt according to claim 1, of formula (Ia)

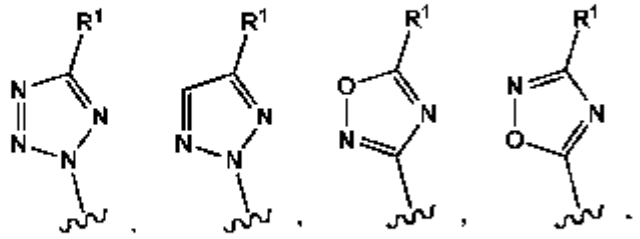


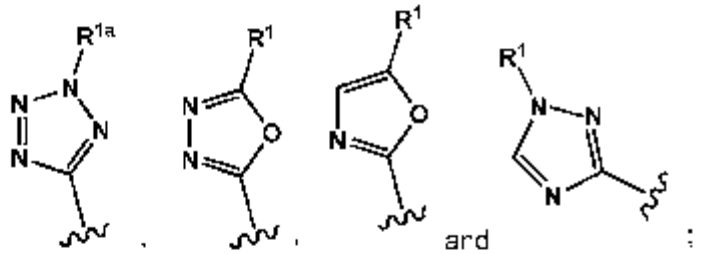
(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of





R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(CH_3)=CH-$ and $-C=C(CH_3)-$;

A^1 is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_{n1}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ and $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^2 is selected from H and C_{1-4} alkyl;

m, m1 and m2 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

E is selected from the group consisting of

(i) 5 or 6 membered heteroaryl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(ii) phenyl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iii) 9 to 10 membered fused bicyclic ring system which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

(iv) 5 or 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-C_{3-6} cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-5 or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-$NR^{Xd}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_c$-$C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_q$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

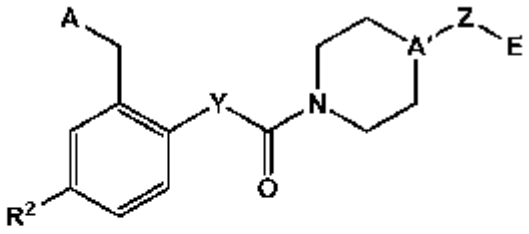
R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-5 or 6 membered heteroaryl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q and q1 are selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

6. A compound or salt according to claim 1, of formula (Ia)

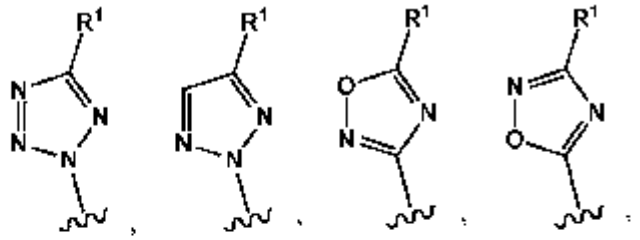


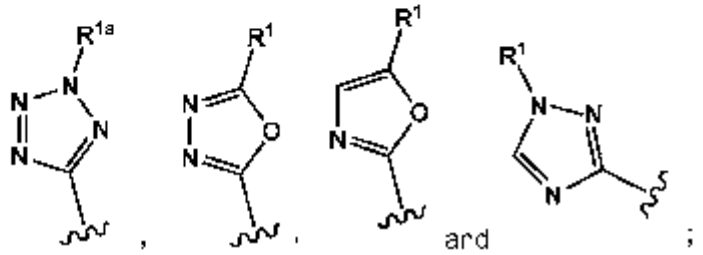
(Ia),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

A is selected from the group consisting of





;

R^1 is selected from the group consisting of H and C_{1-4} alkyl;

R^{1a} is C_{1-4} alkyl;

R^2 is halogen, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ or CN;

Y is selected from the group consisting of -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, -O-CH_2-, $-CH_2-O-$, -$C(CH_3)$=CH- and –C=$C(CH_3)$-;

A' is CR^6 or N;

R^6 is selected from H, OH and C_{1-4} alkoxy;

Z is selected from the group consisting of $-(CR^{7a}R^{7b})_{m}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-O-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-NR^8C(=O)-(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}-C(=O)NR^8-(CH_2)_{m2}-$ and $-(CH_2)_{m1}-NR^8-(CH_2)_{m2}-$;

R^{7a} and R^{7b} is independently selected from H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^8 is selected from H and C_{1-4} alkyl;

m, m1 and m2 are independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

E is selected from the group consisting of

(i) oxadiazolyl;

(ii) pyrazolyl;

(iii) oxazolyl;

(iv) isoxazolyl;

(v) pyridinyl;

(vi) thiazolyl;

(vii) triazolyl;

(viii) pyrimidinyl;

(ix) tetrazolyl;

(x) pyrazinyl; and

(xi) furanyl;

wherein each ring is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of X;

X is independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c}-C_{3-6}$ cycloalkyl, halogen, CN, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q}-5$ or 6 membered heterocyclyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q}-5$ or 6 membered heteroaryl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q}-$phenyl, oxo, OH, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q}-C(=O)R^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q}-C(=O)OR^{Xc}$, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q}-NR^{Xc}R^{Xe}$ and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c}-C(=O)NR^{Xd}R^{Xe}$; wherein the C_{3-6}cycloalkyl, heteroaryl, phenyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q}-C_{3-6}$cycloalkyl, hydroxy$C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

R^{Xa} and R^{Xb} are independently selected from the group consisting of H, OH, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy;

R^{Xc}, R^{Xd} and R^{Xe} are independently selected from the group consisting of H, C_{1-4}alkyl, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, OH and $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{c1}$-5 or 6 membered heterocyclyl; wherein the C_{3-6}cycloalkyl and heterocyclyl are unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH; or

R^{Xd} and R^{Xe} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5 to 6 membered heterocyclyl which heterocyclyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-(CR^{Xa}R^{Xb})_{q1}$-C_{3-6}cycloalkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, halogen and OH;

q and q1 are selected from the group consisting of 0, 1 and 2.

7. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
(S,E)-1-(2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(S,E)-N-methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidine-2-carboxamide;
(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1H-tetrazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-N,N-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(piperidine-1-carbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-4-((4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyloxazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-methyloxazol-4-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-methyl 1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-2-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyloxazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-ethyl 1-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid;

1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethanone;

(E)-1-(4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)but-2-en-1-one;

1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one;

(E)-3-(4-fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4,5-difluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(5-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-fluoro-6-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyloxazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-chloro-6-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate;

4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzyl 4-(5-methyloxazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(methylsulfonyl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)imidazolidin-2-one;

(E)-tert-butyl (1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)azetidin-3-yl)methylcarbamate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-3-carboxamide;

(E)-ethyl 1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethoxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yloxy)-N,N-dimethylbenzamide;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-acetylpiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-N-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidin-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide;

(E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yloxy)-N-methylacetamide;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(furan-2-carbonyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-hydroxy-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylic acid;

(E)-3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethoxy)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-(difluoromethoxy)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-(difluoromethyl)-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(5-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(hydroxy(4-methylthiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-tert-butyl 2-(3-methyl-4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazin-1-yl)acetate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-methyl 1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate;

(E)-tert-butyl 4-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperazine-1-carboxylate;

(R,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(4-methyl-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((2H-1,2,3-triazol-2-yl)methyl)-4-chlorophenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-chlorophenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(3-fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(5-fluoro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-4-(3-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-3-oxoprop-1-enyl)-3-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)benzonitrile;

(E)-3-(4-methoxy-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-3-yloxy)-N-ethylacetamide;

(E)-methyl 4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)morpholine-3-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(pyrimidin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-methyl 3-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)thiazolidine-2-carboxylate;

(E)-2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperazin-1-yl)nicotinonitrile;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(3-(pyrrolidine-1-carbonyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yloxy)-N-propylacetamide;

(E)-2-methoxy-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetamide;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-4-fluoro-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)benzamide;

(E)-1-(4-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-N-methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidine-2-carboxamide;

(S,E)-4,4-difluoro-N-methyl-1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)pyrrolidine-2-carboxamide;

(E)-1-(4-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-2-(3-methylisoxazol-5-yl)acetamide;
(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-1'-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)-1,4'-bipiperidin-2-one;
(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(4-(5-cyclobutyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(4-((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(S,E)-1-(2-(methoxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(3-methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(3-methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(3-methoxypiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(S,E)-1-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)cyclopropanesulfonamide;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(2-methyl-4-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(3-fluoropiperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-1-(4-((4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(R,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-methylpyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-4-fluoro-N-methyl-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)benzenesulfonamide;
(E)-1-(4-((4-methoxybenzyl)(methyl)amino)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((4-methyl-2H-1,2,3-triazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(S,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-N-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)acetamide;
(E)-1-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-one;
(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;
(E)-methyl 1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidine-4-carboxylate;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(2-morpholino-2-oxoethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(3-(4-fluorophenoxy)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-((2S,4S)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-1-(2-(hydroxymethyl)-4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-1-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(morpholinomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-(morpholinomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(S,E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-1-(4-benzylpiperidin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((3-methylisoxazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((5-methoxypyrazin-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((2-morpholinopyrimidin-5-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(3-(trifluoromethyl)morpholino)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(R,E)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)phenyl)-1-(4-(4-fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-one;

(E)-N-(2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide;

(E)-N-(2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide;

(E)-N-((1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-(3-hydroxyisoxazol-5-yl)propanamide;

(E)-N-(2-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)ethyl)-N-methyl-2-oxo-2,3-dihydrooxazole-5-carboxamide;

(E)-1-(4-(1-(1H-1,2,3-triazole-4-carbonyl)piperidin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-3-(2-(4-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)morpholin-2-yl)ethylamino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione;

(E)-N-(1-(3-(4-chloro-2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanamide;

(E)-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanamide;

1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one;

1-(4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentyl)piperidin-1-yl)-2-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethanone;

(E)-1-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)butylamino)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;

(E)-N-(1-(3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)piperidin-4-yl)-6-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)hexanamide; and

(E)-1-(4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)ethoxy)ethyl)piperidin-1-yl)-3-(2-((5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A pharmaceutical combination comprising a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more therapeutically active co-agent.

10. A compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in medicine.

11. The compound according to claim 10 for use in the treatment of a disease or condition selected from fibrosis, pruritus, cirrhosis, cancer, diabetes, kidney diseases and pain.

12. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or condition selected from fibrosis, pruritus, cirrhosis, cancer, diabetes, kidney diseases and pain.

13. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 for the treatment of a disease or condition selected from fibrosis, pruritus, cirrhosis, cancer, diabetes, kidney diseases and pain.

14. A method of treating a disease or condition selected from fibrosis, pruritus, cirrhosis, cancer, diabetes, kidney diseases and pain comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 7.

15. The compound according to claim 11, the use according to claim 12 or 13, the method according to claim 14, wherein the disease or condition is idiopathic pulmonary fibrosis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/063143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/12 C07D401/14 C07D413/14 A61K31/41 A61K31/4245
A61K31/427 A61K31/4439 A61K31/497 A61K31/506 A61K31/5377
A61K31/5513 C07D401/10 C07D401/12 C07D403/10 C07D403/14

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

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI 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 2009/045804 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SCHULTZ MELANIE [DE]; SCHIEMANN KAI [DE]; BOTT) 16 April 2009 (2009-04-16) the whole document	1-15
A	WO 2004/009588 A1 (PFIZER PROD INC [US]; BLUMBERG LAURA COOK [US]; BROWN MATTHEW FRANK [U) 29 January 2004 (2004-01-29) cited in the application claims 1-11, 13; compound 106	1-15
A	WO 2004/009533 A1 (PTC THERAPEUTICS INC [US]; TULARIK INC [US]; WILDE RICHARD G [US]; WEL) 29 January 2004 (2004-01-29) page 39; claims 1-22; compound 80	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 October 2014	07/11/2014

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax (+31 70) 340-3016

Authorized officer
Sotoca Usina, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/063143

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 2004/063169 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; URANO YASUHARU [JP]; SATOH SHIGEKI [J) 29 July 2004 (2004-07-29) Compounds 5, 9, 13, 22, 25, 29, 32, 34, 39, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 53, 55, 57, 59, 62, 67, 72, 75, 80, 83, 90, 93, 97, 100, 103, 105, 12, 115, 122, 125, 132, 141, 144, 147, 151, 155, 158, 161, 164, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187-194, 197-198, 203, 208-210, 22-225, 271-292, 312-317, 321-334, 339, E1-4, E6, E7-44, E47-102, E106-124; claims 1-15, 18 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/063143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009046804 A1	16-04-2009	AR 068659 A1	25-11-2009
		AU 2008310117 A1	16-04-2009
		CA 2701568 A1	16-04-2009
		CN 101809001 A	18-08-2010
		DE 102007047738 A1	09-04-2009
		EA 201000558 A1	29-10-2010
		EP 2193122 A1	09-06-2010
		IL 204683 A	31-08-2014
		JP 2010540576 A	24-12-2010
		KR 20100075602 A	02-07-2010
		US 2010249132 A1	30-09-2010
		WO 2009046804 A1	16-04-2009
WO 2004009588 A1	29-01-2004	AR 040586 A1	13-04-2005
		AU 2003281527 A1	09-02-2004
		BR 0312699 A	26-04-2005
		CA 2492110 A1	29-01-2004
		CN 1668614 A	14-09-2005
		EC SP055548 A	10-03-2005
		EP 1525201 A1	27-04-2005
		GT 200300147 A	19-04-2004
		IS 7615 A	23-12-2004
		JP 2005533845 A	10-11-2005
		KR 20050028036 A	21-03-2005
		MA 27327 A1	02-05-2005
		MX PA05000757 A	19-04-2005
		OA 12886 A	15-09-2006
		PA 8577401 A1	10-03-2004
		PE 06682004 A1	25-09-2004
		US 2004063688 A1	01-04-2004
		UY 27896 A1	27-02-2004
		WO 2004009588 A1	29-01-2004
WO 2004009533 A1	29-01-2004	AU 2003254157 A1	09-02-2004
		CA 2493457 A1	29-01-2004
		EP 1525185 A1	27-04-2005
		WO 2004009533 A1	29-01-2004
WO 2004063169 A1	29-07-2004	AR 042851 A1	06-07-2005
		CA 2513436 A1	29-07-2004
		EP 1585735 A1	19-10-2005
		JP 2006518341 A	10-08-2006
		KR 20050093826 A	23-09-2005
		MX PA05007561 A	08-02-2006
		US 2004229889 A1	18-11-2004
		WO 2004063169 A1	29-07-2004

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, 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.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de autotaxina, procesos para su preparación, composicionas farmacéuticas y medicamentos que los contienen y a su uso en enfermedades y trastornos mediados por autotaxina.